ACRP Advisory Committee on Radiological Protection

CCRP Comité consultatif de la radioprotection

Advisory Committees of the Atomic Energy Control Board of Canada — Secretariat: Ottawa, Canada K1P 5S9

Comités consultatifs de la Commission de contrôle de l'énergie atomique du Canada — Secrétariat: Ottawa, Canada K1P 5S9

COMMITTEE REPORTS

Since the 1950's the Atomic Energy Control Board has made use of advisory committees of independent experts to assist it in its decision-making process. In 1979 the Board restructured the organization of these consultative groups, resulting in the creation of two senior level scientific committees charged with providing the Board with independent advice on principles, standards and general practices related to radiation protection and the safety of nuclear facilities. The two committees are the Advisory Committee on Radiological Protection (ACRP), formed in 1979, and the Advisory Committee on Nuclear Safety (ACNS), which was established a year later. Summaries of meetings of the committees are available to the public in the AECB library in Ottawa.

From time to time the committees issue reports which are normally published by the AECB and catalogued within the AECB's public document system. Committee reports, bound with a distinctive cover, carry both a committee-designated reference number, e.g. ACRP-1, and an AECB reference number in the "INFO" series. The reports generally fall into two broad categories: (i) recommendations to the Board on a particular technical topic, and (ii) background studies. **Unless specifically stated otherwise, publication by the AECB of a committee report does not imply endorsement by the Board of the content, nor acceptance of any recommendations made therein.**

RAPPORTS DES COMITÉS

Depuis les années cinquante, la Commission de contrôle de l'énergie atomique fait appel à des comités consultatifs composés d'experts indépendants pour l'aider dans ses prises de décision. En 1979, la CCEA a restructuré l'organisation de ces groupes de consultation pour former deux comités scientifiques supérieurs chargés de lui fournir des conseils indépendants concernant les principes, les normes et les méthodes générales touchant la radioprotection et la sûreté des installations nucléaires : ce sont le Comité consultatif de la radioprotection (CCRP), formé en 1979, et le Comité consultatif de la sûreté nucléaire (CCSN), établi l'année suivante. Le public peut consulter les comptes rendus des réunions de ces comités à la bibliothèque de la CCEA, à Ottawa.

Les comités rédigent à l'occasion des rapports qui sont normalement publiés par la CCEA et catalogués dans la collection des documents publics de la CCEA. Reliés avec une couverture distincte, les rapports des comités se reconnaissent à leur numéro de référence du comité d'origine (comme CCRP-1) et à leur numéro de référence de la CCEA dans la série «INFO». Ils se divisent habituellement en deux catégories générales : (i) les recommandations présentées à la Commission au sujet d'une question technique particulière; (ii) les études générales. **À moins d'indication contraire, la publication par la CCEA du rapport d'un comité ne signifie pas que la Commission approuve le contenu de la publication, ni qu'elle en accepte les recommandations.**

INFO-0377(F)

ACRP Advisory Committee on Radiological Protection

CCRP Comité consultatif de la radioprotection

CCRP-10

ÉTUDE DE LA TOXICITÉ ET DE LA DOSIMÉTRIE DU TRITIUM

Rapport préparé pour le Comité consultatif de la radioprotection

par

D.K. Myers et J.R. Johnson

Approuvée en août 1987

Revisé en janvier 1991

Publié en juillet 1992

An Advisory Committee of the Atomic Energy Control Board of Canada — Secretariat: Ottawa, Canada K1P 5S9

Comité consultatif de la Commission de contrôle de l'énergie atomique du Canada — Secrétariat: Ottawa, Canada K1P 5S9

ÉTUDE DE LA TOXICITÉ ET DE LA DOSIMÉTRIE DU TRITIUM 92-05772/

SOMMAIRE ADMINISTRATIF

Le tritium est un isotope radioactif de l'hydrogène. Parmi les sources de tritium dans la biosphère figurent le tritium produit naturellement par les rayons cosmiques, les essais nucléaires dans l'atmosphère, les réacteurs nucléaires, les usines de récupération du tritium et les centrales à fusion nucléaire dont on prévoit la construction dans un avenir plus ou moins rapproché, et les enseignes lumineuses de différentes types. À l'heure actuelle, les formes chimiques les plus importantes de l'exposition au tritium sont l'eau tritiée (HTO) et l'hydrogène tritié (HT). La population en général n'est exposée qu'à des doses de tritium très faibles (à l'heure actuelle, environ 0,2 μSv par année). Les doses de tritium, auxquelles sont exposées les personnes qui vivent dans le voisinage d'une centrale nucléaire de type CANDU sont plus élevées, mais dépassent rarement 20 μSv par année ou 1 % de l'exposition normale aux rayonnements provenant de toutes les sources naturelles. Dans le cas de certains travailleurs sous rayonnement, les doses peuvent atteindre quelques mSv par année. Les doses reçues par les travailleurs sont calculées à partir de la mesure des concentrations de tritium dans l'urine.

On comprend suffisamment bien le métabolisme du HTO et du HT dans l'organisme pour pouvoir calculer avec une précision raisonnable les doses absorbées à partir de ces sources. La transmutation du tritium en hélium-3 durant la décroissance radioactive n'a, du point de vue pratique, que peu de conséquences en radioprotection; le danger radiologique est attribuable aux rayons bêta (β) émis durant la désintégration du tritium dans l'organisme. L'efficacité biologique relative (EBR) des rayons bêta (ß) du tritium varie considérablement selon l'effet biologique. Les valeurs d'EBR observées pour des doses faibles et des débits de doses faibles se situent habituellement autour de 2 à 3, lorsque les rayons bêta (β) du tritium sont comparés aux rayons gamma (γ) du ^{60}Co, mais sont plus proches de 1 que de 2 lorsque la comparaison se fait avec les rayons X de 200 kVp. Cette conclusion est appuyée par les considérations microdensitométriques sur la qualité des rayons bêta (β) du tritium, des rayons gamma (γ) du ^{60}Co et des rayons X. Étant donné que les rayons X ont été traditionnellement acceptés comme rayonnement de référence par la Commission internationale de la protection radiologique (CIPR), il semble raisonnable que le facteur de qualité (Q) attribué aux rayons bêta (β) du tritium se rapproche à 1*.

Les méthodes recommandées au Canada pour l'évaluation des équivalents de dose effectifs dus à l'exposition au HTO et au HT supposent que Q = 1 et que l'eau corporelle représente 67 % de la masse des tissus mous; les méthodes tiennent compte de la conversion du HTO en tritium organique et du HT en HTO dans l'organisme. Pour les besoins de la radioprotection, ces méthodes sont raisonnables lorsque la source d'exposition est le HTO ou le HT, mais elles ne sont pas acceptables lorsque l'exposition est due à d'autres composés tritiés.

---

* Les recommandations de 1991 de la CIPR indiquent que les photons (c.-à-d. les rayons X et les rayons gamma) et les electrons (c.-à-d. les rayons bêta) de toutes les énergies doivent avoir un facteur de pondération ou un facteur de qualité de 1. Le terme équivalent de dose effectif est maintenant remplacé par dose effective.

L'étude a mis en relief certaines questions nécessitant une étude plus poussée, notamment les points suivants : a) détermination de l'équivalent de dose effectif après exposition de la peau à des surfaces contaminées par du HT; b) mise au point d'un modèle métabolique approprié pour le calcul de l'équivalent de dose effectif après ingestion ou inhalation de tritium organique; c) mise au point d'un modèle métabolique pour le calcul de l'équivalent de dose effectif après exposition temporaire d'un nourrisson à diverses sources de tritium tel le lait tritié; d) des études plus poussées de l'EBR des rayons bêta (β) du tritium, comparés aux rayons X, à faible débit de dose pour des effets stochastiques comme l'induction des cancers.

CETTE PUBLICATION A ÉTÉ APPROUVÉE PAR LE CCRP EN AOÛT 1987. UNE RÉVISION A ÉTÉ EFFECTUÉE EN JANVIER 1991.

TABLE DES MATIÈRES

		Page
SOMMAIRE		iii
TABLE DES MATIÈRES		v
1.	INTRODUCTION	1
	1.1 Caractéristiques physiques du tritium	1
	1.2 Sources de tritium	1
	1.3 Calcul des équivalents de dose	3
2.	MÉTABOLISME DE L'HYDROGÈNE TRITIÉ (HT) ET DE L'EAU TRITIÉE (HTO)	4
	2.1 Métabolisme de l'hydrogène tritié	4
	2.2 Métabolisme de l'eau tritiée	5
3.	MÉTABOLISME DU TRITIUM ORGANIQUE (TO)	6
	3.1 Renouvellement des constituants organiques dans les tissus	6
	3.2 Conversion du tritium en tritium organique tissulaire	8
	3.3 Incorporation du tritium par le foetus	12
	3.4 Conclusions	16
4.	TRANSMUTATION DU TRITIUM LIÉ À L'ACIDE DÉSOXYRIBONUCLÉIQUE (ADN)	17
	4.1 Importance de la transmutation	17
	4.2 Données expérimentales	17
	4.3 Transmutation et radioprotection	21
5.	EFFICACITÉ BIOLOGIQUE RELATIVE (EBR) DES RAYONS BÊTA DU TRITIUM	22
	5.1 Concepts de base	22
	5.2 Mort cellulaire et anomalies chromosomiques instables	23
	5.3 Cancer radio-induit	24
	5.4 Modifications génétiques radio-induites	25
6.	CONSIDÉRATIONS MICRODOSIMÉTRIQUES	28
	6.1 Transfert linéique d'énergie	28
	6.2 Énergie linéaire	28
	6.3 Discussion	31
7.	CONCLUSIONS	31
Figures 1 à 9		33
ANNEXE	Incertitudes reliées à la dosimétrie de l'eau tritiée fondée sur les analyses d'urine	42
BIBLIOGRAPHIE		46
REMERCIEMENTS		56

1. INTRODUCTION

1.1 Caractéristiques physiques du tritium

Le tritium (T ou ^3H) est un isotope radioactif naturel de l'hydrogène. Il a une période radioactive de 12,35 ans et il se désintègre en hélium (^3He) en émettant une particule bêta (β, électron énergétique) plus un neutrino. Les particules bêta ont une énergie suffisante (maximum 18,6 keV, moyenne 5,7 keV) pour provoquer l'ionisation (en gros, 0,03 keV par ionisation) et l'excitation des molécules sur leur trajet. Le parcours moyen de ces particules bêta dans l'eau est inférieur à 1 μm (1). Étant donné la faible énergie et le court parcours des particules bêta, le tritium ne constitue pas un risque radiologique externe. Cependant, le tritium est facilement absorbé dans l'organisme par inhalation, ingestion ou diffusion transcutanée et, par conséquent, il peut constituer un risque radiologique interne.

1.2 Sources de tritium

On estime que la production de tritium par les rayonnements cosmiques dans l'atmosphère est d'environ 0,2 kg par année, ce qui correspond à une quantité globale totale d'environ 3,6 kg ou $1,3 \times 10^{18}$ Bq en conditions d'équilibre. Les doses de rayonnement provenant de cette source sont d'environ 0,01 μGy par année ou 0,0005 % de la dose due au rayonnement ionisant naturel (2). Les essais d'armes nucléaires réalisés dans l'atmosphère, surtout dans les années 1961 et 1962, ont injecté dans l'environnement environ 660 kg de tritium, ce qui équivaut à 180 fois la quantité globale naturelle (2). Cette situation a eu pour conséquence une augmentation importante (supérieure à un facteur de cent) de l'exposition moyenne des populations humaines au tritium, surtout dans l'hémisphère nord. La concentration moyenne de tritium dans l'environnement diminue graduellement depuis 1964 et à un taux d'élimination correspondant à une période d'environ 3 ans pour le tritium présent dans les eaux de surface et d'environ 9 ans pour le tritium lié à des matières organiques dans le sol (2,3). À l'heure actuelle, les doses de rayonnement produites par le tritium dans les retombées et par les sources naturelles de tritium sont d'environ 0,2 μGy par année.

Dans les réacteurs nucléaires où l'eau ordinaire ou «légère» sert de caloporteur, la plus grande partie du tritium qui est produit (sous forme de produits de fission et de produits d'activation) est retenue dans le combustible jusqu'à l'étape du retraitement. D'une manière typique, les réacteurs à eau sous pression utilisés aux États-Unis libèrent $1\text{-}6 \times 10^{13}$ Bq de tritium par GW-année, tandis que les réacteurs à eau bouillante en libèrent $0,1\text{-}1 \times 10^{13}$ Bq par GW-année (4). Les réacteurs nucléaires modérés à l'eau lourde (D_2O) qui est le type mis au point et utilisé au Canada produisent considérablement plus de tritium. (Le D_2O lui-même, qui est obtenu par extraction de l'eau ordinaire, n'est pas toxique à des concentrations allant jusqu'à 10-20 % de l'eau corporelle). À l'équilibre, la quantité de tritium dans un réacteur modéré à eau lourde de 1 GW serait d'environ $1,4 \times 10^{18}$ Bq. À l'heure actuelle, les concentrations de tritium dans les réacteurs canadiens modérés à l'eau lourde (CANDU) correspondent en moyenne à la moitié de la valeur à équilibre. On prévoit que dans un avenir rapproché cette concentration sera réduite à un dixième de la valeur équilibre par la mise en service d'usines de récupération du tritium. Un très faible pourcentage de la présente dans un réacteur CANDU s'échappe dans l'environnement pendant le fonctionnement normal des centrales nucléaires CANDU; en 1982, les émissions totales des sites de Bruce A et de Pickering A (puissance combinée de 5,3 GW) se sont élevées à $3,5 \times 10^{13}$ Bq (5), ou

environ 7 x 10^{14} Bq par GW-année. L'exposition professionnelle et l'exposition environnementale au tritium résultant du fonctionnement de ces réacteurs nucléaires est presque entièrement attribuable à l'eau tritiée (HTO), bien qu'une certaine quantité de tritium gazeux (HT) soit libérée dans l'environnement et que cette quantité soit peut-être appelée à augmenter avec la mise en service des usines de récupération du tritium. Les doses de tritium auxquelles sont exposés les habitants vivant à proximité des centrales nucléaires CANDU sont calculées à partir des concentrations mesurées de tritium dans l'eau potable, dans l'air et dans les denrées alimentaires. Ces doses calculées dépassent rarement 20 μGy par année, ou 1 % de l'exposition normale (2) aux rayonnements provenant de toutes les sources naturelles. Les doses de rayonnement reçues par les travailleurs dans les centrales nucléaires sont calculées à partir des concentrations de tritium mesurées dans l'urine de ces travailleurs. Ces doses peuvent atteindre 10 mGy par année.

Le tritium provenant de l'eau lourde tritiée des réacteurs CANDU peut être enlevé sous forme d'hydrogène tritié (HT ou T_2) et immobilisé sous forme de tritiure de métal (6,7). L'intérêt pour les usines de récupération du tritium et pour les réacteurs à fusion (actuellement en voie de développement) a eu pour effet d'attirer davantage l'attention sur les effets biologiques du tritium gazeux. On prévoit qu'un réacteur à fusion produirait environ 1-20 kg HT par GW. Les émissions annuelles dans l'environnement pourraient être de l'ordre de 4-15 x 10^{13} Bq par GW, dont environ le tiers sous forme de HT et les deux tiers restant sous forme de HTO (3). Il est également possible que d'autres composés tritiés (principalement du CH_3T) soient libérés. La présente étude portera donc aussi bien sur le tritium gazeux (HT) que sur l'eau tritiée (HTO) comme source d'exposition au tritium, même si à l'heure actuelle l'eau tritiée constitue la principale source de préoccupation.

Parmi les autres sources de tritium, il faut inclure une quantité supérieure à 0,1 kg par année utilisée en Amérique du Nord pour les enseignes lumineuses (3); on présume que ce tritium sera éliminé dans la biosphère. L'atmosphère contiendrait également de petites quantités de méthane tritié, provenant principalement de la décomposition de la matière organique. Ce méthane présente un intérêt considérable du fait qu'il peut nous permettre de déterminer quelles sont les voies empruntées par le tritium pour circuler dans l'environnement, mais on ne croit pas qu'il constitue une source de préoccupation importante au point de vue de la radioprotection.

Il n'y a pas de données épidémiologiques de la toxicité du tritium chez l'homme aux concentrations rencontrées normalement dans l'environnement ainsi que dans le milieu de travail. On a signalé deux décès chez des personnes qui ont travaillé avec du tritium pendant de longues périodes de temps sans avoir eu recours à des mesures de précaution appropriées pour limiter l'incorporation du tritium (8). Cependant, nous ne savons rien sur les quantités incorporées dans ces deux cas, sauf qu'elles étaient élevées. Plus récemment, on a signalé des aberrations chromosomiques chez des sujets exposés au tritium (9) et la fréquence des chromosomes dicentriques concordait bien avec les valeurs prévues à partir de la dose calculée et des mesures in vitro de la fréquence des chromosomes dicentriques (10). Cependant, les doses de tritium ou les populations exposées sont en général trop faibles pour que les études épidémiologiques puissent nous renseigner sur les risques d'exposition au tritium pour l'être humain; par conséquent, ce type d'information ne peut être déduit qu'à partir des résultats des expériences biologiques et des calculs des équivalents de dose.

1.3 Calcul des équivalents de dose

L'exposition professionnelle au tritium, qui représente à l'heure actuelle jusqu'à 30 % de la dose totale des travailleurs dans les centrales nucléaires CANDU, est habituellement estimée à partir des concentrations de tritium dans l'urine (11). La concentration de tritium dans l'urine fournit une évaluation précise des concentrations de tritium dans l'eau corporelle. Cependant, il faut tenir compte d'un certain nombre de facteurs avant que l'équivalent de dose effectif (12) puisse être calculé de façon précise à partir des concentrations de tritium dans l'urine. Le reste de la présente étude portera principalement sur ces facteurs et sur les incertitudes qui accompagnent le calcul des équivalents de dose en sieverts (Sv), que ce soit à partir de la mesure de la concentration de tritium dans l'urine dans le cas des travailleurs exposés ou à partir de la mesure de la concentration du tritium dans l'air, l'eau et les aliments dans le cas de la population en général.

L'équivalent de dose (H) est défini par l'équation H = Q N D (13), où Q représente le facteur de qualité, N, d'autres facteurs modificatifs et D, la dose absorbée. Les détails des méthodes utilisées pour calculer la valeur de D à partir de modèles métaboliques sont exposés dans la section 2 et dans l'annexe A. Pour simplifier, si on connaît la concentration moyenne du tritium dans un tissu, le débit de dose absorbé moyen dans ce tissu est alors de $3{,}28 \times 10^{-9}$ Gy h^{-1} par Bq g^{-1}. Les valeurs de Q et de N sont moins certaines.

Les rayonnements présentant des densités d'ionisation différente le long de leur trajet à travers les tissus peuvent causer différente probabilité d'effets biologiques pour des doses absorbées égales. Cette caractéristique est appelée qualité du rayonnement. La dose absorbée est multipliée par le facteur de qualité afin de la convertir en l'équivalent de dose. De cette façon, différents rayonnements donneront la même probabilité d'effets biologiques pour le même équivalent de dose. Le facteur de qualité est fondé sur les valeurs mesurées de l'efficacité biologique relative (EBR), en utilisant un rayon X de 200 kVc comme rayonnement de référence (14) sur des considérations relatives à la densité d'ionisation le long du trajet de la particule dans le tissu.

L'EBR peut varier avec la dose et le débit de dose, ainsi qu'avec l'effet biologique visé. Il importe de s'en rappeler lorsqu'on étudie les résultats des expériences sur l'EBR. La valeur de Q doit être fondée sur des expériences où les doses et les débits de dose sont pertinents à ceux qui découleront vraisemblablement de l'exposition environnementale ou professionnelle, et sur les effets biologiques que l'on croit attribuables à ces types d'exposition. Cette question est étudiée en détail dans les sections 5 et 6.

La Commission internationale de protection radiologique (CIPR) a recommandé que la valeur de N soit un pour tous les rayonnements; cependant, des effets liés à la «distribution» et à la «transmutation» pourraient faire que N est différent de un dans le cas du tritium.

Des effets de «distribution» surviennent lorsque la dose de rayonnement au noyau de la cellule est différente de la dose tissulaire moyenne. Cette situation peut survenir lorsque le tritium est lié chimiquement à la matière organique dans le noyau cellulaire, que ce soit dans des sites «échangeurs» ou dans des sites «non échangeurs». Les «sites échangeurs» sont ceux dans lesquels l'hydrogène ne s'échange pas facilement avec l'hydrogène de l'eau. Les sites "non échangeurs" sont ceux dans lesquels l'hydrogène ne s'échange pas facilement avec l'hydrogène de l'eau. Il est courant (et c'est ce que nous ferons dans le présent rapport) de désigner le tritium dans les sites «non échangeurs» comme du tritium lié

organiquement (ou tritium organique, ou TO), bien que ce terme soit parfois utilisé pour décrire tout le tritium lié. La contribution du tritium lié à la dose reçue par les noyaux cellulaires est analysée dans la section 3.

Les effets de transmutation peuvent survenir lorsque le tritium lié à l'ADN subit une transmutation (due à la désintégration radioactive du tritium) pour devenir de l'hélium; cette transmutation peut entrainer des dommages additionnels à l'information génétique de la cellule, au-delà de ceux qui sont causés par la dose de rayonnement provenant du rayonnement β émis durant la désintégration du tritium. Cette question est passée en revue dans la section 4.

2. MÉTABOLISME DE L'HYDROGÈNE TRITIÉ (HT) ET DE L'EAU TRITIÉE (HTO)

2.1 Métabolisme de l'hydrogène tritié

L'hydrogène tritié (HT ou T_2) est légèrement soluble dans les liquides organiques; lorsqu'une personne est exposée à du HT dans l'air, une petite partie du tritium passe en solution via les poumons et se répand dans l'ensemble de l'organisme. Il semble que l'absorption du HT de l'air à travers la peau soit négligeable comparativement à l'absorption par les poumons. Nous n'avons aucune indication sûre qu'une partie quelconque du HT dissous soit converti directement en une forme liée organiquement. Cependant, une partie du HT dissous sera converti en HTO, probablement par les bactéries possédant des hydrogénases présentes dans le tractus gastro-intestinal. Une étude récente réalisée chez des volontaires sur l'inhalation du HT indique que la dose effective du HTO produit par oxydation du HT dans l'organisme est à peu près la même que celle du HT lui-même (15). Ces résultats, qui n'ont pas été inclus dans les recommandations présentées dans la publication n° 30 de la CIPR (16), ont été incorporées dans le code des instructions informatiques GENMOD (17) qui peut être utilisé pour calculer les doses effectives liées à la contamination interne par des radionucléides tels le HT et le HTO (figures 1 et 2).

Une fois que l'exposition au HT dans l'air a cessé, la concentration de HT dissous dans les liquides organiques diminue rapidement au fur et à mesure que le HT est exhalé. Par conséquent, le danger lié à l'exposition au HT présent dans l'air présente deux composantes: la dose aux poumons provenant du HT dans l'air présent dans les poumons durant l'exposition et la dose subséquente dans les tissus mous provenant du HTO et du tritium organique (TO) résultant. Une dose dans les tissus mous relativement faible provient également du HT dissous, mais on estime que cette dose équivaut à moins de 10 % de la dose provenant du HT converti en HTO (18).

Des expériences réalisées chez le rat et chez l'homme (19) ont montré que lorsque la peau intacte est mise en contact avec des surfaces qui ont été exposées à du HT ou T_2, il y a fixation de tritium dans la peau et migration ultérieure de ce tritium jusque dans les liquides organiques. Ces expériences ont indiqué que le risque lié à cette voie d'incorporation du tritium était probablement faible dans le cas des laboratoires qui ne manipulent que de petites quantités de HT, mais que la situation pourrait être tout autre lorsque les quantités en cause sont plus grandes, et particulièrement durant les réparations ou l'entretien de l'équipement. Les calculs de Johnson et Dunford (20), fondés sur ces expériences, indiquent que la dose à la peau au point de contact pourrait être de plusieurs ordres de grandeur plus élevée que les doses à n'importe quel autre organe. De plus, on a observé du tritium lié organiquement dans l'urine (19) par suite de ces expositions et les implications dosimétriques de la présence de ce tritium lié organique demeurent incertaines. Des expériences sont en cours pour obtenir des données permettant de raffiner les prévisions portant sur la dose reçue par cette voie d'incorporation particulière. Les résultats obtenus jusqu'à présent confirment la présence de tritium organique

dans l'urine après exposition de la peau à des surfaces contaminées par du HT, et laissent entendre que pour ce type d'exposition, la dose à la peau au point de contact pourrait être le facteur limitant à des fins de radioprotection (21).

2.2 Métabolisme de l'eau tritiée

Des travaux de recherche sur l'apport de HTO et sa rétention chez les humains ont été réalisés aux LNCR dans les années 60 (22). Ce travail, ainsi que des travaux réalisés ailleurs et publiés dans la littérature scientifique, nous indiquent que, pour les besoins de la radioprotection, le métabolisme du HTO dans l'organisme est suffisamment bien connu, et que les doses absorbées provenant de l'exposition au HTO peuvent être calculées à partir des concentrations de tritium dans l'urine (11,12).

L'eau tritiée peut entrer dans l'organisme par inhalation, par absorption transcutanée ou par ingestion. Elle peut également apparaître dans l'organisme par suite de l'inhalation d'hydrogène tritié (voir section 2.1) ou par suite de l'ingestion de tritium organique (voir section 3). Lorsque les personnes sont actives au moment de l'exposition aux vapeurs de HTO (par exemple, dans le cas de l'exposition professionnelle, l'apport de tritium dans l'organisme par inhalation est environ deux fois plus grand que l'apport par absorption transcutanée; par contre, lorsque les personnes sont au repos au moment de l'exposition, les apports par ces deux voies sont à peu près les mêmes. En l'espace de quelques heures, le HTO qui pénètre dans l'organisme est distribué uniformément dans l'eau corporelle et dans les sites échangeurs d'hydrogène lié (voir ci-dessous); la durée de séjour dans l'organisme dépend du renouvellement de l'eau de l'organisme. La période du HTO dans l'organisme est d'environ 10 jours, mais elle varie considérablement d'une personne à l'autre. Une petite fraction du tritium qui pénètre dans l'organisme sous forme de HTO deviendra liée à des composés organiques (voir section 3). La rétention de ce tritium organique peut être décrite de façon appropriée par deux compartiments, comme on l'indique dans la figure 1. Les concentrations de tritium dans l'eau corporelle et dans le tritium organique par suite d'une exposition aiguë ou chronique sont indiquées dans la figure 2. Cette figure nous montre que la concentration du tritium dans les tissus ne peut être estimée à partir d'une seule mesure de la concentration du tritium dans l'urine, à moins que la durée d'exposition soit connue. Les concentrations de tritium dans l'eau corporelle et dans l'urine seront égales, mais la relation entre la concentration de tritium dans l'urine et la concentration du tritium organique peut varier par un facteur supérieur à 50.

La CIPR a recommandé que la dose moyenne aux tissus mous soit utilisée pour estimer l'équivalent de dose effectif dans le cas de l'exposition au HTO (16). Elle a également recommandé que seule la rétention du tritium dans l'eau corporelle soit utilisée pour le calcul des doses engagées provenant de l'exposition au HTO (16). Il en découle que le facteur de correspondance entre la dose pour les tissus mous et la dose pour l'eau corporelle est de 0,667. Cette façon de procéder est raisonnable pour le calcul de la limite annuelle d'incorporation (16), étant donné que l'incertitude sur la dose attribuable aux variations individuelles dans la rétention de l'eau corporelle est beaucoup plus grande que l'erreur introduite lorsqu'on ne tient pas compte du tritium organique (12). Cependant, lorsqu'on procède à des mesures répétées des concentrations dans l'urine chez une même personne, on peut obtenir une meilleure estimation de la dose moyenne aux tissus mous si l'on inclut la composante tritium organique (23). Pour une exposition aiguë, le rapport initial tritium organique/eau tritiée (TO/HTO) dans l'eau corporelle est très faible et après 40 jours, le rapport dépasse 1. Cependant, la concentration moyenne de tritium organique qui est proportionnelle à la contribution

du tritium organique à la dose, correspond à environ 10 % de la concentration moyenne de tritium dans l'eau corporelle, comme dans le cas de l'exposition chronique. On peut démontrer (12) que cette situation est vraie pour tous les modes d'exposition; par conséquent, on a recommandé (12,23) un facteur de 0,733 (c'est-à-dire 0,667 x 1,1) de la dose reçue par l'eau corporelle pour calculer les doses aux tissus mous à partir d'une série d'échantillons d'urine, comme dans le cas d'une personne exposée au HTO. On recommande également que l'échantillonnage de l'urine se fasse au moins toutes les deux semaines dans le cadre d'un programme systématique de dosimétrie appliqué à l'exposition au HTO (23). La dose aux tissus mous, y compris la contribution du HTO, est supérieure d'environ 10 % à celle qui aurait été calculée si l'on n'avait pas tenu compte de la contribution du tritium organique, mais elle est inférieure de 26 % aux valeurs calculées antérieurement à partir de la dose reçue par l'eau corporelle (11). Le facteur de correction ci-dessus (0.733) a été recommandé pour les programmes de dosage biologique usuels réalisés dans le cas de l'exposition professionnelle au HTO au Canada (23).

Les constituants organiques des tissus contiennent de l'hydrogène (H) échangeable en plus de l'hydrogène non échangeable dont il a été question plus haut. L'activité massique du tritium dans le cas de l'hydrogène échangeable devrait être identique à celle de l'hydrogène de l'eau corporelle. L'hydrogène échangeable constitue environ 30 % de la quantité totale d'hydrogène dans les constituants organiques des tissus (24,25). La contribution de cette fraction à la dose totale reçue par le tissu peut être calculée. En supposant que le noyau cellulaire contient environ 67 % d'eau (teneur totale en hydrogène de 11,1 %) et 33 % de matière organique (teneur totale en hydrogène de 7,5 %), on peut alors conclure que le tritium dans l'hydrogène échangeable contenu dans la matière organique ajouterait 33 % x 30 % x 7,5 %/11,1 % = 6,7 % à la dose de rayonnement provenant du HTO et reçue par le noyau cellulaire durant l'exposition au HTO. La principale incertitude dans ce calcul est la teneur en eau du noyau cellulaire, valeur qui pourrait se situer entre 60 et 80 % (1,26). Par conséquent, la contribution du tritium échangeable à la dose reçue par le noyau cellulaire après un apport en HTO est de l'ordre de 4 à 8 % de celle du HTO.

La dose totale reçue par le noyau cellulaire est composée de la dose provenant du HTO dans le noyau, du tritium échangeable dans le noyau cellulaire et du tritium non échangeable (c.-à-d., tritium organique) dans le noyau cellulaire. Pour une concentration d'eau présumée de 67 % dans le noyau cellulaire, cette dose correspond à environ 80 % de la dose reçue par l'eau corporelle après que le tritium organique a atteint l'équilibre et est supérieure (facteur de 1,09) à la dose calculée (12,23) à partir de la concentration moyenne de tritium dans les tissus mous. Si l'on tient compte de l'incertitude planant sur la quantité d'eau présente dans le noyau cellulaire, les étendues de ces valeurs sont de 74 à 92 % et de 1,01 à 1,26.

3. MÉTABOLISME DU TRITIUM ORGANIQUE (TO)

3.1 Renouvellement des constituants organiques dans les tissus

Les détails du métabolisme des matières organiques tritiées chez les animaux ont fait l'objet de nombreuses études (voir, par exemple, 3,27-31); la présente section se limitera à un survol des questions qui sont les plus pertinentes au point de vue de la radioprotection.

Le renouvellement des cellules dans les différents tissus peut être mesuré par l'étude de la rétention du tritium dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) tissulaire après injection intraveineuse de thymine-désoxyribose (thymidine) tritiée, qui est un précurseur spécifique de l'ADN. Chez la souris, environ 45 % des cellules de

l'organisme qui se divisent se situent dans la muqueuse intestinale, environ 15 %, dans la moelle osseuse, et le reste (à peu près) est réparti dans la peau, la rate et les tissus lymphatiques. La période de la thymine liée à l'ADN dans la plupart des cellules de ces tissus particuliers se situe autour de 1-3 jours chez le rat et la souris; une fraction des cellules vit plus longtemps, leur période étant de 10-20 jours.

Pour le calcul des dangers biologiques résultant de l'exposition à des concentrations faibles de tritium, la dose de rayonnement reçue par l'ADN dans le noyau cellulaire est d'une importance particulière. Cependant, du point de vue de la composition du noyau cellulaire, l'ADN lui-même n'est qu'un constituant relativement mineur, puisque en général, le noyau cellulaire contient environ 2 %, en poids, d'ADN, environ 20 % de protéines, quelques pourcents de glucides, lipides et autres matières et environ 70 % d'eau (1,32). Il n'existe habituellement pas de méthodes simples pour évaluer la durée du renouvellement des protéines du noyau cellulaire; en général, il nous faut supposer que ces durées sont semblables aux valeurs mesurées pour les protéines de la cellule entière. Les premières mesures réalisées à l'aide du ^{15}N comme marqueur ont indiqué qu'une partie très importante du renouvellement des protéines dans l'organisme fait intervenir la muqueuse intestinale (33); les valeurs estimées obtenues à cette époque sont résumées dans le tableau 3.1. Des études récentes plus détaillées réalisées à l'aide d'acides aminés tritiés indiquent que les durées de rétention dans l'intestin grêle (jéjunum) sont semblables à celles que l'on a observées pour l'ADN chez la souris. Des résultats semblables ont été observés dans le cas des précurseurs de l'acide ribonucléique. Ainsi, dans les tissus dont les cellules se divisent rapidement, la durée de rétention des constituants organiques de la cellule semble déterminée en grande partie par la vitesse du renouvellement cellulaire.

La même conclusion n'est pas nécessairement valable pour les tissus qui, chez les adultes, ont un renouvellement cellulaire lent (p. ex., le foie ou le rein) ou virtuellement nul (p. ex., les muscles ou le cerveau). Dans ces tissus, le renouvellement des protéines est considérablement plus rapide que ne le laisse prévoir la vitesse du renouvellement cellulaire. Les périodes des acides aminés incorporés dans les protéines à vie plus longue du foie, du rein et du myocarde sont d'environ 6-12 jours chez la souris (3) ou de 7-20 jours chez le rat (tableau 3.1). Ces durées de renouvellement régissent à la fois la rétention du tritium organique dans l'organisme après que l'exposition au tritium a cessé et la vitesse d'incorporation du tritium dans le tritium organique après qu'une exposition au tritium a commencé.

Les vitesses de renouvellement mesurées pour les protéines totales de l'organisme indiquent une durée de séjour moyen d'environ 80 jours chez l'être humain (tableau 3.1); cette valeur se rapproche beaucoup de celle de 70 jours calculée pour la durée de séjour moyen du tritium organique par des méthodes moins directes (12). D'autres études réalisées chez les animaux et dont il sera question plus loin, donnent à entendre que les valeurs ainsi obtenues ne sont pas invraisemblables.

Tableau 3.1

Vitesses de renouvellement de l'azote des protéines (33)

Organes	Période (en jours)	
	Rat	Homme
Foie, sérum et viscères	6-7	10
Carcasse (principalement de la protéine musculaire)	21	158
Protéine totale	17	80

3.2 Conversion du tritium en tritium organique tissulaire

Lorsque des animaux sont exposés à du HTO pendant de longues périodes de temps, le tritium se lie à tous les constituants tissulaires. L'activité spécifique (rapport T/H) du tritium lié varie d'un constituant tissulaire à l'autre (34); la valeur pour tout le tritium organique dans le tissu peut atteindre 25-30 % de l'activité spécifique du tritium dans l'eau corporelle lorsque les animaux sont exposés à du HTO pendant toute leur vie, depuis la conception (1,34-37). Ces valeurs équivaudraient à 17-20 % si elles étaient exprimées en termes de concentration de tritium par g de tissu. Apparamment, le fait que les réactions à catalyse enzymatique dans l'organisme favorisent l'hydrogène plutôt que le tritium (38) n'expliquerait qu'en partie seulement la différence entre les concentrations de tritium dans l'eau corporelle et les concentrations de tritium dans les constituants organiques de l'organisme.

Le degré avec lequel l'hydrogène lié présent dans l'alimentation est converti en hydrogène lié dans l'organisme est un facteur plus important. Des données pertinentes ont été obtenues par l'analyse d'acides aminés individuels présents dans des protéines sériques (principalement, l'albumine) chez des souris exposées à de l'eau tritiée depuis la conception jusqu'à l'âge de trois mois (tableau 3.2). Lorsque l'activité spécifique des acides aminés individuels incorporés dans ces protéines est comparée avec la liste des acides aminés essentiels qui sont nécessaires dans l'alimentation (tableau 3.2), on constate que l'hydrogène lié dans les acides aminés non essentiels (c.-à-d., ceux qui peuvent être synthétisés par l'organisme lui-même) contient presque autant de tritium que l'hydrogène présent dans l'eau corporelle, tandis que l'hydrogène lié dans les acides aminés essentiels (c.-à-d., ceux qui ne peuvent être synthétisés en quantité suffisante par l'organisme) incorpore habituellement très peu de tritium à partir de l'eau corporelle (39). En d'autres termes, la plupart des acides aminés essentiels incorporés dans les protéines corporelles proviennent directement des acides aminés présents dans l'alimentation.

Si toutes les liaisons fixes C-H de toutes les protéines alimentaires étaient uniformément marquées avec du tritium, et si l'organisme était soustrait à toute autre source de tritium, on pourrait alors s'attendre que l'activité spécifique du tritium lié dans les protéines soit plus élevée que celle du tritium lié dans l'eau corporelle. Dans ces conditions, on a calculé que la dose de rayonnement provenant des protéines tritiées dans le noyau cellulaire était environ quatre fois plus élevée que la valeur prévue en utilisant le tritium dans l'eau corporelle (39). Ce chiffre pourrait être deux fois trop élevé si l'apport quotidien moyen en protéines

était de 1,35 g/kg de poids corporel (26), plutôt que la valeur minimale de 0,55 g de protéine/kg de poids corporel utilisée pour ces calculs particuliers (39).

Tableau 3.2

Acides aminés qui sont essentiels dans l'alimentation et incorporation du tritium dans les liaisons C-H fixes des acides aminés des protéines sériques chez des souris exposées à de l'eau tritiée depuis la conception jusqu'à l'age de 3 mois (39)

Acide aminé	Essentiel pour la survie d'un homme adulte (mg/kg de poids corporel/jour) (40)	Protéines sériques chez des souris exposées à du HTO (39)	
		% dans les protéines	Activité spécifique relative du H lié*
Glycine	-	3,5	1,03
Alanine	-	7,0	1,00
Sérine	-	5,5	0,87
Acide glutamique	-	8,5	0,79
Histidine	-	2,0	0,72
Acide aspartique	-	7,0	0,63
Arginine	-	1,5	0,49
Proline	-	5,0	0,37
Cystéine	16	4,5	0,57
Méthionine	10	3,0	0,14
Isoleucine	11	3,5	0,10
Valine	11	7,0	0,07
Lysine	16	8,0	0,06
Leucine	16	16,5	0,06
Tyrosine	16	7,0	0,06
Phénylalanine	7	7,0	0,04
Thréonine	4	4,5	0,04
Tryptophane		-	-

* L'activité spécifique relative est l'activité spécifique du tritium lié dans l'acide aminé en question divisée par l'activité spécifique du tritium dans l'eau corporelle.

En pratique, il est peu probable que la seule source de tritium soit les protéines marquées contenues dans les aliments. Des calculs plus récents réalisés par le même auteur (32) indiquent que le tritium organique dans le noyau cellulaire a pour effet de doubler (à peu de chose près) la dose de rayonnement reçue par le noyau, comparativement aux prévisions faites à partir de la mesure du tritium dans l'eau corporelle, dans l'éventualité où toute la matière organique présente dans les aliments était uniformément marquée. D'autres auteurs (41-44) ont élaboré un modèle à quatre compartiments pour le métabolisme du tritium dans l'organisme; à l'aide des paramètres choisis, on a calculé que la conversion du tritium organique alimentaire

en tritium organique corporel augmentait la dose cumulée du corps entier de manière qu'elle atteigne jusqu'à 4,5 fois la dose provenant seulement de l'eau corporelle libre. Cependant, dans ce cas particulier, les paramètres choisis pour la modélisation pourraient nécessiter une réévaluation. On a laissé entendre (41-44) que le modèle était validé par des données italiennes sur les concentrations de tritium dans l'alimentation et chez des humains exposés à des concentrations de fond très faibles de tritium (45-46), à des concentrations où il est difficile de mesurer le tritium organique de manière précise. Il n'a toutefois pas été possible de reproduire ces données au cours d'une étude des concentrations de tritium dans le sang et dans l'urine chez des travailleurs exposés aux rayonnements au LNCR (21) ni chez des membres de la population en général au Japon (47). L'hypothèse que la concentration de tritium dans le tritium organique alimentaire pourrait être sensiblement plus élevée que dans l'eau, dans des conditions de fond en équilibre (41-44), semble également peu vraisemblable. Dans des conditions d'équilibre, l'activité spécifique du tritium dans tous les constituants du régime alimentaire et dans tous les constituants de l'organisme devrait être identique (48). La dose de rayonnement reçue par les tissus mous devrait alors être identique à celle que reçoit l'eau corporelle; un léger facteur de correction pour tenir compte des différences entre la teneur en oxygène de l'eau et la teneur en oxygène de la matière organique ne modifie pas cette conclusion de manière substantielle.

Des expériences pertinentes (49) ont été réalisées chez des lapins alimentés pendant 30 jours de luzerne sèche tritiée (tableau 3.3). Toute la matière organique présente dans cette luzerne aurait dû être marquée (pas nécessairement de façon uniforme) par le tritium. La durée d'exposition était probablement suffisante pour que le tritium organique approche les niveaux d'équilibre dans le foie, le rein, la rate, etc., mais non dans des tissus tels les muscles et le cerveau. À partir des résultats (49), on peut calculer que le tritium organique dans de nombreux tissus augmenterait le débit de dose de rayonnement de 40-100 % par rapport aux valeurs prévues à partir des concentrations de tritium dans l'eau corporelle. Pour un apport quotidien semblable d'eau tritiée, le tritium organique dans les tissus a augmenté le débit de dose de rayonnement d'environ 5-6 % seulement par rapport aux valeurs prévues à partir des concentrations de tritium dans l'eau corporelle (tableau 3.3). Par conséquent, l'augmentation du débit de dose provenant de l'ingestion de légumes frais contenant 70 % d'eau et 30 % de matière organique, uniformément marqués avec du tritium et en état d'équilibre, devrait correspondre à environ le tiers de l'augmentation observée dans le débit de dose attribuable au tritium organique dans les tissus des animaux alimentés uniquement à l'aide de luzerne sèche tritiée.

Une série d'expériences parallèles a été réalisée avec des rats exposés à de la viande sèche tritiée (37). Cette viande a été obtenue de lapins exposés à de l'eau tritiée pendant deux semaines; par conséquent, il est peu probable que les acides aminés essentiels dans cette viande aient contenu des quantités appréciables de tritium lié (voir tableau 3.2). L'augmentation du débit de dose de rayonnement attribuable au tritium organique dans les tissus, tels le rein, le foie, les poumons, la rate et l'intestin grêle, était supérieure de 25-30 % à la valeur prévue à partir des concentrations de tritium dans l'eau corporelle. Le fait que cette valeur soit plus faible que celle que l'on a observée dans l'expérience réalisée chez les lapins (tableau 3.3) pourrait très bien s'expliquer en partie par l'absence d'acides aminés essentiels tritiés dans l'alimentation du rat; de plus, la viande tritiée ne représentait qu'une fraction du régime alimentaire du rat (37). L'augmentation du débit de dose attribuable au tritium organique tissulaire après exposition pendant toute la vie à du HTO se situait encore une fois autour de 5-6 % dans la plupart des tissus (tableau 3.4). Ces valeurs sont très semblables à celles

que l'on a signalées pour l'augmentation de la dose de rayonnement cumulée totale résultant du tritium organique tissulaire après une injection unique de HTO chez les rats (tableau 3.4). Les modèles reconnus pour le métabolisme du HTO (figures 1 et 2) laissent entendre que ces valeurs devraient en fait être identiques.

D'autres études au cours desquelles des aliments secs tritiés ont été administrés à des animaux se sont révélées difficiles à interpréter lorsqu'il s'agit de déterminer la contribution réelle du tritium organique à la dose de rayonnement totale reçue par les tissus. Cependant, une expérience au cours de laquelle du lait en poudre sec tritié a été administré à deux veaux et à trois jeunes porcs pendant environ quatre semaines (53) est digne de mention (tableau 3.5). On a calculé, de manière approximative, le pourcentage d'augmentation du débit de dose attribuable au tritium organique à partir des données fournies (53) en supposant que la matière organique contient environ 7,5 % d'hydrogène (37,49), comparativement à 11,1 % pour l'eau, et que le tissu dans sa totalité contient 75 % d'eau et 25 % de matière organique. Les résultats obtenus (tableau 3.5) sont semblables à ceux que l'on a observés chez les lapins alimentés avec de la luzerne sèche tritiée (tableau 3.3).

On dispose également de données sur le rat-kangourou exposé pendant toute sa vie à du tritium environnemental sur le site d'essais nucléaires du Nevada (54). On croit que ces animaux vivent dans un territoire limité de quelques centaines de pieds, qu'ils ne consomment pas d'eau libre et qu'ils vivent principalement des graines de soude roulante (chardon de Russie) qui poussent dans cette zone désertique. Ainsi, la source de tritium dans l'eau corporelle et les constituants tissulaires se limiterait aux petites quantités d'eau et à la matière organique marquée provenant des graines elles-mêmes. Chez ces animaux, l'activité spécifique de l'hydrogène dans les constituants organiques des tissus était 1,4 fois plus élevée que dans l'eau corporelle. La dose calculée reçue par les tissus était supérieure de 40 % à la dose estimée à partir de l'eau corporelle seulement (54).

Les données présentées ci-dessus sont résumées dans le tableau 3.6. Les valeurs données dans ce tableau doivent être considérées comme des valeurs approximatives étant donné qu'il existe des variations importantes d'un tissu à l'autre (tableaux 3.3 - 3.5).

Toutes ces données se rapportent aux doses moyennes reçues par toutes les cellules des tissus indiqués. Feinendegen (3,55) a envisagé la notion de cellules critiques pour les tissus en cause. Par exemple, dans le cas de la moelle osseuse, les cellules cibles critiques pour la leucémie radio-induite seraient les cellules souches hématopoïétiques. On a calculé que la dose de rayonnement reçue par les noyaux des cellules souches était de 5 à 10 fois plus élevée après l'ingestion de thymidine tritiée ou d'acides aminés tritiés qu'après l'ingestion de la même quantité de tritium sous forme de HTO (3,55). Cependant, nous ne disposons pas d'expériences pour valider les résultats de ces calculs particuliers.

On a aussi mesuré les doses moyennes reçues par les tissus mous chez des rats exposés par ingestion de quantités égales de matières radioactives sous forme de certains précurseurs tritiés (51). Les rapports des doses cumulées totales aux cours des 100 premiers jours après l'exposition unique sont les suivants :

HTO	1,0
^{3}H-leucine	2,5
^{3}H-glucose	1,25
^{3}H-thymidine	1,7

La contribution du tritium organique tissulaire à la dose cumulée est inférieure à la moitié de la dose totale, sauf dans le cas de la ^{3}H-leucine. Comme la leucine est un acide aminé essentiel, elle ne peut être considérée comme étant typique de tous les acides aminés des protéines (tableau 3.2). Les résultats de ces expériences avec des précurseurs tritiés peuvent donc être considérés comme venant appuyer, de manière générale, les résultats donnés dans le tableau 3.6.

On peut signaler certaines difficultés concernant l'interprétation des données sur les précurseurs de l'ADN radiomarqués. Après ingestion de thymidine tritiée, 2 à 6 % du tritium sont incorporés directement dans l'ADN des cellules proliférantes; la valeur correspondante serait nettement plus petite dans le cas de la désoxycitidine tritiée (3,55,57). Le tritium restant est principalement converti en HTO dans l'organisme, tandis qu'une petite quantité est convertie en d'autres formes de tritium organique. On a calculé que la dose reçue par le noyau à partir du tritium lié à l'ADN était environ 2,7 fois supérieure à la dose provenant d'une quantité égale de tritium distribuée aléatoirement dans la cellule souche hématopoïétique (3,55). Ainsi, la dose pertinente provenant de certaines formes de tritium organique peut être plus élevée que la dose tissulaire moyenne (55,58). Cependant, 70-80 % de tout l'hydrogène lié à l'ADN proviennent de l'eau tissulaire et non du tritium organique dans l'alimentation (34). Cette proportion est beaucoup plus élevée que pour la plupart des protéines (39).

3.3 Incorporation du tritium par le foetus

Les considérations présentées ci-dessus portaient sur l'exposition de jeunes animaux ou d'adultes à diverses sources de tritium. Les données expérimentales comprennent les effets du HTO (ou du tritium organique alimentaire) chez des animaux exposés de manière chronique au tritium pendant toute leur vie, depuis la conception. Il faut toutefois accorder une attention particulière à l'évaluation des doses cumulées après l'exposition du foetus ou du nouveau-né au tritum pendant des périodes de temps limitées. Par exemple, la plupart des ovocytes et des neurones chez les humains sont formés avant la naissance et persistent dans l'organisme pendant plusieurs décennies sans qu'il y ait de nouvelles divisions cellulaires. Bien que le renouvellement des protéines dans ces cellules puisse se poursuivre à une vitesse lente, on peut prévoir qu'une bonne partie de l'hydrogène incorporé dans l'ADN de ces cellules durant le développement foetal reste dans ces cellules pendant plusieurs décennies (1); la période biologique du tritium incorporé sera alors limitée principalement par la période radioactive (12,35 ans) du tritium plutôt que par le renouvellement biologique.

Tableau 3.3

Effet du TO sur le débit de dose dans les différents tissus de lapins après ingestion continue d'eau tritiée ou de luzerne sèche tritiée à raison de 185 kBq/kg de poids corporel/jour pendant 30 jours (49)

Tissu	HTO		Luzerne tritiée	
	Débit de dose* provenant de l'eau tissulaire (μGy/jour)	Augmentation due au tritium organique (%)	Débit de dose* provenant de l'eau tissulaire (μGy/jour)	Augmentation due au tritium organique (%)
Foie	83	8	43	96
Rein	92	5	48	67
Ovaire	87	6	46	53
Rate	90	4	47	49
Poumon	96	3	50	38
Coeur	90	4	47	49
Intestin grêle	91	5	48	56
Muscle	90	3	47	28
Cerveau	94	7	49	22

* Les variations d'un tissu à l'autre sont attribuables à des variations légères dans la teneur en eau qui varie de 70 à 80 % en poids frais.

Nota : La luzerne a été cultivée par des méthodes hydroponiques pendant 2-3 mois dans du HTO, puis récoltée et lyophilisée. Une autre publication provenant du même laboratoire (50) précise que la composition de la luzerne sèche était la suivante :

	% en poids	% de la teneur totale en tritium
Protéines	17	11
Lipides	6	24
Saccharose	34	13
Autres (fibre surtout ?)	43	52

Tableau 3.4

Effet du TO sur la dose de rayonnement dans différents tissus de rat après ingestion continue de HTO durant toute la vie (37) ou après une ingestion unique de HTO (51, 52)

Tissu	% d'augmentation du débit de dose attribuable au tritium organique tissulaire après exposition au HTO durant toute la vie	% d'augmentation de la dose totale attribuable au tritium organique tissulaire après une injection unique de HTO
Foie	6	9
Rein	5	7
Testicule	3	4
Ovaire	7	-
Rate	6	8
Poumon	5	6
Coeur	5	7
Intestin grêle	5	7
Muscle	6	8
Cerveau	7	8

Tableau 3.5

Effet du tritium organique sur le débit de dose dans divers tissus de veaux et de porcs après ingestion d'eau tritiée ou de lait en poudre sec tritié pendant 4 semaines (53)

Tissu		% approximatif d'augmentation du débit de dose par rapport à l'augmentation attribuable au tritium dans l'eau tissulaire	
		HTO	Lait en poudre tritié
Foie	veau	5	120
	porc	4	110
Rein	veau	5	90
	porc	4	50
Intestin	veau	5	80
	porc	-	50
Muscle*	veau	7	40*
	porc	-	20*

* On présume que le tritium organique dans les muscles n'a pas atteint les niveaux d'équilibre dans ces expériences d'une durée de 4 semaines.

Tableau 3.6

Résumé de la contribution (approximative) du TO aux débits de dose de rayonnement dans les tissus après une exposition prolongée

Source de tritium dans l'alimentation	% d'augmentation du débit de dose par rapport à l'augmentation due au tritium dans l'eau corporelle
Tout le tritium lié au C dans la protéine, apport protéinique minimal (39)	400
Toute la matière organique dans un régime alimentaire normal (32)	100
Légumes séchés (49)	40-100
Lait en poudre séché (53)	50-120
Graines + autres denrées du désert (54)	40
Légumes frais contenant 70 % de HTO et 30 % de TO en équilibre	16-35*
HTO (37,49,51,53)	6

* Calculé à partir des valeurs pour les légumes séchés et le HTO.

Des calculs détaillés ont été réalisés pour des ovocytes dont l'ADN avait été marqué par exposition à du HTO pendant un trimestre durant la grossesse (59,60). À la concentration particulière de HTO choisie pour ces calculs (0,02 nanocurie ou 74 Bq de tritium par mL d'eau potable, c.-à-d., la concentration maximale admissible pour la population générale aux États-Unis), l'exposition de toutes les cellules durant un trimestre de la grossesse serait d'environ 4 μGy. On peut calculer à partir des chiffres fournis (59,60) que la dose moyenne reçue par le noyau ovocytaire tétraploïde (20 μm de diamètre) à partir du tritium lié à l'ADN durant les 25 années qui suivent est d'environ 0,1 μGy. Pour un noyau cellulaire diploïde d'un diamètre de 8 μm (1), la dose moyenne au cours des 25 années qui suivent serait d'environ 0,7 μGy si, de la même manière, le tritium lié à l'ADN était retenu dans ces cellules pendant des décennies après le marquage durant la grossesse. Dans ni l'un ni l'autre cas la rétention du tritium lié à l'ADN n'augmente la dose de rayonnement de façon marquée par rapport à la dose attribuable à l'exposition au HTO lui-même.

On a également accordé une attention particulière aux doses tissulaires moyennes résultant de la rétention de tritium dans les lipides cérébraux de la progéniture après exposition de la mère à du HTO (58,61,62). La plupart de ces lipides sont déposés dans les derniers stades de la grossesse et au début de l'enfance. Dans une expérience réalisée chez les rats, les mères ont reçu du HTO pendant une période allant de la naissance des rejetons jusqu'au moment du sevrage trois semaines plus tard; ainsi, les jeunes rats ont reçu du tritium sous forme de lait tritié provenant de leur mère. On a signalé que la rétention du tritium dans le tritium organique

tissulaire augmentait la dose de rayonnement totale dans six tissus mous du jeune rat d'environ 20 % par rapport à la valeur prévue dans le cas du tritium présent dans l'eau corporelle, au cours d'une période de 3 à 31 semaines après la naissance; les doses reçues au cours des trois premières semaines d'exposition ont été ignorées (58). Cette augmentation s'élevait à 68 % dans le cas particulier du cerveau, à cause de la rétention à long terme du tritium dans les lipides cérébraux (58). Cette question mérite certainement qu'on y accorde plus d'attention. Cependant, la dose tissulaire moyenne est probablement une notion trompeuse dans le cas des lipides cérébraux. Les rayons bêta du tritium ayant un parcours moyen d'environ 0,7 μm (1,3), la distance entre les "gouttelettes" de lipide tritié et les noyaux cellulaires devient une question cruciale. Des difficultés semblables ont été envisagées dans le cas de l'évaluation des doses de rayonnement reçues par les noyaux cellulaires dans la glande mammaire après exposition au HTO (63). Dans ce cas, la contribution du tritium lié aux lipides à la dose de rayonnement totale à long terme reçue par les noyaux cellulaires dans la glande mammaire a été estimée comme étant relativement faible.

3.4 Conclusions

La vitesse de rotation du tritium organique dans l'organisme varie considérablement d'un tissu à l'autre et d'un constituant tissulaire à l'autre. Cependant, les concentrations de tritium découlant du tritium organique tendent à atteindre des niveaux semblables dans la plupart des tissus après une exposition chronique et prolongée au HTO. Dans ces conditions, l'activité spécifique relative du tritium organique est considérée comme étant plus petite que celle de l'eau corporelle parce qu'une bonne partie de l'hydrogène lié dans les constituants organiques des tissus provient de l'hydrogène lié dans les constituants organiques des aliments et non de l'eau corporelle. L'expérimentation animale indique que le tritium organique contribue environ 6 % à la dose de rayonnement totale reçue par la cellule après exposition au HTO. Les données concordent assez bien avec le facteur de correction recommandé pour le tritium organique dans le cadre des programmes de dosage biologique usuel appliqué à l'exposition professionnelle au HTO au Canada (12,23).

Le calcul des doses de rayonnement provenant des denrées alimentaires tritiées repose sur des considérations particulières. Les doses de rayonnement seraient probablement sous-estimées par un facteur de 2 dans les cas où des produits séchés tritiés constituent la seule source de tritium et où les doses de rayonnement présumées sont calculées à partir des concentrations de tritium dans l'urine ou dans l'eau corporelle. Cette sous-estimation serait probablement réduite à environ 35 % si l'unique source de tritium provenant de l'environnement était un produit frais contenant 30 % de matière organique et 70 % d'eau, et si les concentrations de tritium étaient en équilibre. Certaines incertitudes accompagnant ces chiffres ont été relevées dans la présente étude.

Si tous les produits et tous les liquides consommés contenaient du tritium à des concentrations d'équilibre, les doses de rayonnement reçues par les tissus mous seraient essentiellement identiques aux doses reçues par l'eau corporelle.

La contribution du tritium organique tissulaire à la dose de rayonnement totale cumulée pendant deux décennies ou plus dans la progéniture de mères exposées à du HTO durant la grossesse et la lactation repose également sur des considérations particulières. Les données connues à l'heure actuelle laissent entendre qu'il ne s'agit probablement pas là d'une difficulté majeure pour les besoins de la radioprotection, mais elles sont insuffisantes pour permettre l'évaluation précise des doses de rayonnement cumulées reçues par les noyaux cellulaires dans les tissus.

4. TRANSMUTATION DU TRITIUM LIÉ À L'ACIDE DÉSOXYRIBONUCLÉIQUE (ADN)

4.1 Importance de la transmutation

Les principaux dangers biologiques liés à l'exposition à des doses faibles de rayonnements ionisants (c.-à-d., moins de 50 mSv par année) sont l'induction du cancer et de lésions génétiques (13). On pense que la cible critique pour ces deux effets est l'ADN, qui est porteur de l'information génétique dans le noyau cellulaire. L'induction de modifications génétiques est certainement attribuable à des changements dans la structure de l'ADN. L'induction du cancer chez les mammifères serait, selon une opinion très répandue, liée à des modifications de même nature (64); ces derniers temps, l'attention s'est portée sur la production ou l'activation d'oncogènes par mutation directe et par translocation de segments d'ADN (65,66).

Le tritium lié à l'ADN peut causer des modifications génétiques dans l'ADN, en plus de celles qui sont attribuables aux rayons bêta, par transmutation du ^{3}H en ^{3}He au cours de la désintégration du tritium (1,3,67). On pense que l'énergie de recul transmise à l'atome de ^{3}He est trop faible pour causer des dommages directs à l'ADN, mais la liaison carbone-hélium étant très faible, elle tend à se désintégrer pour donner un ion carbonium et un atome d'hélium libre. Le sort de l'ion carbonium peut différer selon sa position dans l'ADN. Par exemple, la cytosine-5-^{3}H est convertie avec une très grande efficacité en uracile (68), qui possède les mêmes propriétés codantes que la thymine. La désintégration de la cytosine-6-^{3}H peut entraîner une cassure d'un seul brin de l'ADN (69) ou la production de 6-hydroxycytosine (qui possède aussi les mêmes propriétés codantes que la cytosine). Dans le cas de l'adénine-2-^{3}H, on obtient généralement la formation de liaisons entre les deux brins de l'ADN (70). On ne peut prévoir, à partir des considérations théoriques, quelle est l'importance relative de chacune de ces modifications, mais on peut la mesurer par des expériences génétiques conçues pour déceler certains types précis de mutations.

4.2 Données expérimentales

Les données connues sur les modifications génétiques induites par la transmutation du tritium lié à l'ADN sont résumées dans le tableau 4.1. Toutes ces données portent sur des organismes vivants inférieurs. Dans ce tableau, l'EBR est utilisée d'une manière qui n'est pas tout à fait conventionnelle. En effet, dans le cas des effets transmutationnels décrits dans le tableau 4.1, on a pris comme norme de référence le rayonnement bêta produit par la désintégration du tritium dans le groupe méthyle fixé à la fraction thymine de l'ADN. Dans la plupart des études en question, on ne donne pas d'autre rayonnement de référence. Cependant, lorsqu'on tient compte de la dose de rayonnement reçue par l'ADN par suite de la désintégration du tritium dans différentes parties de la cellule d'*E. Coli*, on constate que la thymine-méthyle-^{3}H n'induit pas plus de mutations par Gy dans l'ADN que ne le fait la désintégration du tritium dans l'eau cellulaire (HTO) ou dans d'autres constituants cellulaires, p. ex. les protéines; ainsi, les effets génétiques de la désintégration de la thymine-méthyl-^{3}H pourraient être attribués exclusivement au rayonnement bêta émis (71). Quelle que soit la position du tritium lié, la destruction des cellules par des doses de rayonnement élevées pourrait être attribuée à la dose de rayonnement reçue par l'ADN (71). Les effets létaux de ces rayonnements bêta sont semblables, par dose unitaire, à ceux des rayons X de 50 kVp (72).

Il faut signaler certaines différences entre les systèmes expérimentaux utilisés dans les études présentées dans le tableau 4.1. Le virus S13 est constitué d'une petite molécule d'ADN monocaténaire et est dépourvu de tout système de réparation de l'ADN. À cause de la conception expérimentale, toute transition cytosine-thymine produite par une désintégration de la cytosine-5-^{3}H dans un site particulier du gène particulier examiné devrait, en théorie, être décelable sous forme de mutation reverse (réversion). L'efficacité réelle observée était de 80-90 % dans le cas du virus S13 et d'environ 20 % dans le cas du virus apparenté ΦX 174 (73). La cytosine-5-^{3}H n'était pas sensiblement plus efficace que la cytosine-6-^{3}H ou la thymine-méthyle-^{3}H pour causer des mutations liées à des transitions thymine-cytosine ou pour tuer le virus, c.-à-d. d'autres types de modifications des bases de l'ADN, de même que la létalité, pourraient être attribuables uniquement aux rayons bêta émis durant la désintégration du tritium.

Une différence très importante qui existe entre le système viral (S13) et le système bactérien (E. Coli) utilisés (tableau 4.1) réside dans le fait que l'ADN bactérien est bicaténaire et que la bactérie contient des systèmes de réparation de l'ADN qui peuvent corriger certaines des erreurs produites par les effets transmutationnels (81). De plus, ce n'est pas la totalité du tritium incorporé dans les constituants cellulaires qui se lie à l'ADN (71,74). Après avoir fait des corrections appropriées pour tenir compte de ce dernier point, on a pu calculer (71,74) les valeurs suivantes pour l'efficacité avec laquelle le tritium lié à l'ADN induisait des mutations reverses après une désintégration en un site particulier d'un gène particulier de l'ADN bactérien :

cytosine-5-^{3}H	50 - 100 %
adénine-2-^{3}H	8 - 9 %
thymine-6-^{3}H	2 - 3 %
thymine-méthyle-^{3}H	non détectable
cytosine-6-^{3}H	non détectable
adénine/guanine-8-^{3}H	non détectable

On dispose également de données sur la mutation reverse d'un mutant d'E. Coli K-12 nécessitant de l'histidine pour sa croissance (75). Cette mutation reverse dépend de la substitution de bases dans le site mutant du gène de l'histidine. La décroissance de la thymine-6-^{3}H s'est révélée 3,5 fois plus efficace que la décroissance du tritium fixé au groupe méthyle de la thymine dans l'ADN (tableau 4.1). La décroissance de la thymine-6-^{3}H présentait un degré élevé de spécificité pour l'induction de transitions adénine-thymine à guanine-cytosine, comparativement à la décroissance de la thymine-méthyl-^{3}H ou les rayons gamma qui induisent une gamme plus variée de substitutions de bases (75).

On a parfois supposé que les données tirées des systèmes expérimentaux fondés sur le virus S13 ou la bactérie E. Coli WWU pouvaient se traduire directement par des effets sur les cellules de mammifère et que chaque transmutation résultant de la décroissance de la cytosine-5-^{3}H liée à l'ADN conduisait à une mutation détectable dans les cellules de mammifère (1,55). Cette supposition est très prudente et il est peu probable qu'elle soit juste. On pourrait appliquer un facteur de correction d'environ dix pour tenir compte du fait qu'environ 90 % de la cytosine liée à l'ADN dans les cellules diploïdes de mammifère serait présente dans du matériel qui ne code pas pour des séquences de gène uniques et fonctionnelles (82,83). Un autre facteur d'environ deux pourrait être appliqué pour tenir compte des redondances dans le code de l'ADN (73,84). Ainsi, nous avons des raisons de croire que le nombre de mutations détectables résultant de la désintégration de la cytosine-5-^{3}H liée à l'ADN pourrait ne pas dépasser 5 % du nombre de désintégrations de ce type observées sur le virus S13 ou la bactérie E. Coli. On ignore dans quelle mesure les systèmes

de réparation de l'ADN présents dans les cellules mammaliennes peuvent influer sur la fréquence de mutations observée.

C'est pourquoi on accorde un intérêt particulier aux données sur la drosophile (mouche du vinaigre) présentées dans le tableau 4.1. Du point de vue de la taille et de l'organisation, l'ADN des cellules mammaliennes ressemble davantage à celui des drosophiles qu'à celui des bactéries. En outre, le système expérimental faisant appel à la drosophile permet de déceler, de manière générale, des mutations létales récessives, plutôt que des mutations reverses particulières survenant dans un site particulier dans un gène particulier. En ce sens, les mutations observées chez la drosophile s'apparentent plus étroitement à la gamme de mutations qui nous intéresse chez les mammifères. Ainsi, le rapport des effets produits par transmutation aux effets produits par les seuls rayons bêta chez la drosophile (tableau 4.1) se rapprochera vraisemblablement davantage des rapports qui pourraient être observés dans le cas des cellules mammaliennes. Cette hypothèse est appuyée par les données limitées obtenues sur l'induction de clones résistants à la thioguanine dans des cellules mammaliennes en culture (tableau 4.1).

Dans le rapport n° 63 du National Council on Radiation Protection and Measurements, NCRP (1), on a tenté d'évaluer l'importance des effets produits par la transmutation en supposant que chaque désintégration de la cytosine-5-^{3}H liée à l'ADN entraine une mutation et, en plus, que chaque rayon bêta entraine aussi une mutation. Comme on l'a noté plus haut, la première supposition pourrait très bien entrainer une erreur d'au moins un ordre de grandeur. La seconde supposition donne un taux de mutation par Gy qui est supérieur d'environ quatre ordres de grandeur à celui qui est indiqué dans les rapports du Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants (UNSCEAR, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) (2). Lorsqu'on a tenté de raffiner cette approche, on s'est aperçu que les erreurs et les incertitudes potentielles étaient très importantes. Nous avons conclu que les estimations fondées sur les rapports réels observés chez la drosophile et dans les cellules de mammifère (tableau 4.1) étaient plus utiles.

Tableau 4.1

Comparaison des valeurs de l'EBR pour la décroissance du tritium situé à différents endroits dans l'ADN et pour la décroissance du tritium fixé au groupe méthyle de la thymine dans l'ADN

Position du tritium	Virus S13, réversion dépendant de la transition cytosine à thymine (73)	E. Coli WWU, réversion d'une mutation de terminaison UAG* (71,74)	E.Coli K12 réversion d'une mutation His(75)	Drosophile, induction de mutations létales récessives liées au sexe dans le sperme (76,77,78)	Cellules mammaliennes en culture, induction de la résistance à la thioguanine (78, 80)
Thymine-méthyle-^{3}H	1	1	1	1	1
Thymine-6-^{3}H	-	2,5	3,5	-	2,3 - 3,7
Cytosine-6-^{3}H	1	1	-	-	-
Cytosine-5-^{3}H	500	7	-	2,2*	-
Adénine/guanine-8-^{3}H	-	1	-	3,1	-
Adénine-2-^{3}H	-	2	-	-	-
Désoxyribose-^{3}H	-	-	-	0,44**	-
Acides aminés-^{3}H	-	1	-	-	-
HTO	-	-	1	-	-

* Les valeurs de l'EBR ont été calculées par dose de rayonnement unitaire reçue par le noyau cellulaire. Toutes les autres données présentées dans ce tableau représentent l'EBR par désintégration du tritium.

** Les valeurs de l'EBR observées auraient été substantiellement plus élevées, le double environ, si seul le tritium lié à l'ADN avait été pris en considération; dans ces cas, une partie du tritium est liée à d'autres constituants cellulaires.

4.3 Transmutation et radioprotection

Pour calculer, du point de vue pratique, l'importance de la transmutation en radioprotection, on a supposé que la transmutation durant la désintégration de la cytosine-5-^{3}H liée à l'ADN pourrait produire cinq fois plus de mutations que les seuls rayons bêta (tableau 4.1). En outre, on a supposé que la transmutation dans cinq autres endroits (thymine-6-^{3}H, cytosine-6-^{3}H, adénine-8-^{3}H, adénine-2-^{3}H et guanine-8-^{3}H) dans l'ADN pouvait avoir des effets semblables (tableau 4.1); cette dernière supposition pourrait entraîner une surestimation des effets de la transmutation. Pour chaque ensemble formé des quatre principales bases azotées qui sont utilisées pour coder l'information génétique dans l'ADN, on compte les six hydrogènes liés énumérés ci-dessus, plus trois hydrogènes liés sur le groupe méthyle de la thymine plus 28 sur les désoxyriboses. Des expériences détaillées semblables à celles qui sont présentées au tableau 4.1 n'ont pas été réalisées pour étudier le tritium fixé sur le désoxyribose, mais il n'y a aucune raison de croire que la transmutation du tritium fixé sur le désoxyribose produira dans l'ADN des changements de bases sélectifs semblables. En fait, la désoxycytidine marquée de manière générale et portant 70 % du tritium sur la fraction désoxyribose a entraîné moins de mutations par désintégration chez la drosophile que la thymidine dont les groupes méthyles ont été marqués (76-78). Par conséquent, la fréquence de mutation accrue résultant de la transmutation du tritium lié à l'ADN peut être calculée (voir tableau 4.2) en utilisant les suppositions présentées ci-haut.

Tableau 4.2

Augmentation de la fréquence de mutation attribuable à la transmutation du tritium lié à l'ADN par rapport à la fréquence de mutation prévue attribuable aux seuls rayons bêta

	Hypothèse	EBR
I	Tritium dans la cytosine-5-^{3}H liée à l'ADN	5
II	Tritium dans les 37 liaisons C-H de l'ADN seulement	1,7
III	Situation d'équilibre : le tritium est réparti aléatoirement dans l'ensemble de la cellule	1,005

Il est virtuellement impossible de marquer les cellules de mammifère pour que le tritium soit situé en un seul endroit de l'ADN (voir section 3). Par conséquent, la première hypothèse présentée dans le tableau 4.2 est très peu plausible. La seconde l'est davantage et pourrait se réaliser si, par exemple, un foetus en développement était exposé à des concentrations élevées de matières tritiées au cours d'une période de temps assez longue de sorte que toute la matière organique dans toutes les cellules soit marquée de manière uniforme, et qu'ensuite, l'exposition au tritium cesse. Après une période de quelques semaines, l'eau corporelle et la plus grande partie des autres matières organiques seraient remplacées par de la matière non tritiée, tandis que le tritium fixé dans les liaisons C-H de l'ADN des cellules qui ne se divisent pas (ovocytes, neurones) serait retenu. Évidemment, le tritium serait également retenu dans l'ADN des autres

cellules, mais il serait dilué par des divisions cellulaires répétées. La période critique pour la croissance et le marquage de ces cellules (en particulier, les ovocytes et les neurones) qui sont entièrement formées durant l'embryogenèse et qui ne subissent pas la réplication de l'ADN et la division cellulaire normales à des stades de vie plus avancés, se situerait, probablement chez l'homme, entre le troisième et le cinquième mois de la gestation (26). Dans ces conditions, il semble peu probable que les effets de la transmutation viennent plus que doubler le nombre de modifications génétiques induites dans ces cellules par rapport au nombre prévu attribuable aux seuls rayons bêta (tableau 4.2).

L'hypothèse la plus vraisemblable serait quelque chose qui se rapproche d'une situation d'équilibre dans laquelle le tritium est distribué aléatoirement et uniformément dans tous les constituants des cellules de l'organisme. Chacun des hydrogènes liés à l'ADN représente environ $1,5 \times 10^{-4}$ de l'hydrogène total présent dans le noyau des cellules de mammifère (1). En supposant que la transmutation dans chacune des 6 positions où le tritium peut être lié à l'ADN pouvait entrainer cinq fois plus de mutations que le nombre prévu attribuable aux seuls rayons bêta (voir ci-dessus), l'augmentation de la fréquence de mutation attribuable aux effets de la transmutation dans cette situation d'équilibre serait de 0,5 % (tableau 4.2). Or, les effets de cette amplitude sont beaucoup trop faibles pour être détectables.

Cette conclusion est en parfait accord avec celle qu'ont tirée Feinendegen et Bond (85) après avoir étudié la production de cassures d'un seul et des deux brins de l'ADN par le tritium intranucléaire. Les effets attribuables à la transmutation peuvent être observés dans des expériences de laboratoire hautement spécialisées (tableau 4.1), mais ils ont très peu de conséquences au point de vue de la radioprotection (3).

5. EFFICACITÉ BIOLOGIQUE RELATIVE (EBR) DES RAYONS BÊTA DU TRITIUM

5.1 Concepts de base

Comme on l'a indiqué dans la section 1, la valeur attribuée au facteur de qualité (Q) pour un rayonnement ionisant donné devrait dépendre principalement des valeurs de l'EBR observées à faible dose et à faible débit de dose. On admet généralement que les faibles doses de rayonnement gamma à faible débit de dose produisent moins de cancers et de modifications génétiques chez les animaux par dose unitaire que ne le laisserait prévoir une extrapolation linéaire directe à partir des résultats obtenus à des doses et à des débits de dose élevés (2, 86, 87). Il n'en est pas de même pour les rayonnement TLE élevés tels les neutrons, pour lesquels un modèle dose-effet linéaire (figure 3) représente mieux les données animales aux doses faibles et aux débits de dose faibles et pour lesquels une extrapolation linéaire directe à partir des données à doses élevées et à débit de dose élevé entraine une sous-estimation des effets à doses faibles (2, 86), du fait que la courbe s'infléchit vers le bas (figure 3). Les valeurs de l'EBR qui nous intéressent sont les rapports des pentes des lignes pleines présentées dans la figure 3; les valeurs de l'EBR observées à un débit de dose élevé (lignes pointillées dans la figure 3) ne présentent pas d'intérêt, sinon très peu, du point de vue de la radioprotection. Pour les besoins de la radioprotection, on considère habituellement que les rayons gamma, les rayons X et les rayons bêta, y compris les rayons bêta du tritium (7, 86, 87), sont des rayonnements de faible TLE. Cependant, le rayonnement de référence devrait être, selon la définition initiale de la CIPR présentée en 1955, des rayons X d'environ 200 kVp ou un autre rayonnement ayant un TLE d'environ 3,5 keV/μm (13, 14).

Au début, les commissions internationales (CIPR et ICRU) ont attribué une valeur de 0,8 au facteur de qualité des rayons gamma du ^{60}Co ou du ^{137}Cs et une valeur de 1,7 au facteur de qualité des rayons bêta du tritium, comparativement à 1,0 pour les rayons X de 200 kV (88). Une étude subséquente de la documentation scientifique par Vennart (56) a amené les autorités à abandonner cette distinction et à recommander que pour les besoins de la radioprotection, les valeurs de Q soient considérées comme étant un pour les rayons gamma, X et bêta (89). Cette simplification est à l'origine de certaines difficultés et de certains malentendus qui se trouvent dans la documentation scientifique.

Si en pratique, il est relativement facile de réaliser une exposition prolongée à un rayonnement dont le débit de dose est faible avec des sources radioactives tels le ^{60}Co ou le ^{137}Cs, il est difficile de le faire avec des rayons X de 200 kVp. Conséquemment, dans la plupart des expériences visant à déterminer l'EBR à partir des effets biologiques des rayons bêta du tritium à des débits de dose faibles, les chercheurs ont utilisé comme rayonnement de référence des rayons gamma administrés de manière chronique. Comme dans ces expériences on a fréquemment observé des valeurs d'EBR qui se situent autour de 2 à 3, on a invoqué cet argument pour soutenir que le facteur de qualité pour les rayonnements bêta du tritium devrait être augmenté à 2 ou même davantage (90-96). Cette proposition aurait apparemment été adoptée en URSS (97) sans tenir compte des implications que cette modification avait pour la valeur de Q attribuée aux rayons X d'utilisation médicale ou aux photons de faible énergie provenant d'autres sources.

Dans la présente étude de la documentation scientifique récente sur les valeurs d'EBR, une attention particulière sera accordée au rayonnement de référence et aux données obtenues à faible dose et à faible débit de dose.

5.2 Mort cellulaire et anomalies chromosomiques instables

Dans la figure 4, on présente les résultats de deux des très rares expériences réalisées pour comparer la capacité des rayons bêta du tritium et des rayons X d'empêcher des divisions cellulaires répétées dans des cellules mammaliennes en culture tissulaire. Dans ces expériences, les rayons X ont semblé légèrement moins efficaces (98) ou légèrement plus efficaces (99) que les rayons bêta du tritium. Les données cruciales sur les effets aux doses faibles et aux débits de dose faibles font défaut, en fait ces effets sont effectivement extrêmement difficiles à mesurer de manière précise.

On possède de bonnes données sur la production d'anomalies chromosomiques «instables» dans le cas des lymphocytes humains irradiés in vitro à l'état de repos. Ces anomalies «instables», en particulier les chromosomes dicentriques et les fragments chromosomiques acentriques, se terminent par une perte de la capacité proliférative de la cellule; l'augmentation de ces anomalies radio-induites peut être mesurée avec une précision beaucoup plus grande à des doses faibles ou à des débits de doses faibles qu'une légère diminution de la survie cellulaire. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 5.1. Comparativement aux rayons X de 250 kVp, l'EBR des rayons bêta du tritium est de 1,1 - 1,5 et celle des rayons gamma du ^{60}Co, de 0,3 - 0,5. Par ailleurs, on dispose des résultats d'une étude récente dans laquelle on a dénombré les aberrations chromosomiques induites à la suite d'une exposition accidentelle au HTO (9). Le nombre de chromosomes dicentriques dans ce cas concordait bien avec les valeurs prévues à partir de l'étude in vitro (10, 100, 101) et avec la dose estimée à partir des concentrations de tritium dans l'urine.

La pertinence de ces données (tableau 5.1) en ce qui concerne l'induction de cancers et de modifications génétiques stables demeure incertaine. Cependant, les données sur l'induction d'anomalies chromosomiques représentent tout au moins un effet biologique identifiable relié à une modification de la structure de l'ADN; de plus on pense que les modifications de la structure de l'ADN sont responsables de l'induction des cancers et des maladies génétiques (66), bien que les changements touchant la structure de l'ADN ne soient pas identiques.

L'«apoptose», ou la mort en interphase, de cellules qui ne se divisent pas constitue un autre type de mort cellulaire. À l'heure actuelle, il n'existe pas d'indication probante que cet effet particulier soit dû à des lésions de l'ADN plutôt quà des lésions de la membrane cellulaire comme on l'a laissé entendre (104). La figure 5 illustre le phénomène de l'apoptose radio-induite touchant les ovocytes ne se divisant pas dans les ovaires de très jeunes souris, d'après les résultats de Dobson et collaborateurs (94-96). À faible dose, les rayons bêta du tritium semblent environ trois fois plus efficaces que les rayons gamma du ^{60}Co délivrés de manière chronique. Ces données ne sont pas en contradiction avec la théorie microdosimétrique (voir section 6). En effet, Dobson reconnait que l'EBR des rayons bêta du tritium dans ces expériences se rapprocherait probablement de 1 si l'on avait utilisé des rayons X de 50 kVp plutôt que les rayons gamma comme base pour la comparaison (94, 96). Du point de vue pratique, ces données particulières se rapportent principalement à la fécondité plutôt qu'au cancer ou aux modifications génétiques. Même avec des pertes en ovocytes de l'ordre de 80 - 90 %, la reproduction chez les jeunes animaux femelles n'en souffre pas tellement (85, 104). Cependant, des déficiences ovocytaires initiales causées par une mort en interphase radio-induite pourrait entrainer une cessation prématurée de la reproduction (105).

5.3 Cancer radio-induit

Les données sur l'EBR des rayons bêta du tritium en ce qui a trait aux cancers radio-induits sont extrêmement limitées. Seules deux études publiées ont put être localisées pour les besoins de la présente étude. Les deux portaient sur l'accélération, par l'exposition aux rayonnements, du développement de tumeurs mammaires chez des rats femelles (tableau 5.2). L'EBR des rayons bêta du tritium semble être d'environ 1,8 par rapport aux rayons gamma délivrés de manière chronique (106) ou d'environ 1,2 par rapport aux rayons X de 200 kVp à faible débit de dose (63). Une étude portant sur la leucémie myéloïde radio-induite chez la souris est actuellement en cours au LNCR (21).*

---

* Une EBR (des rayons bêta du tritium par rapport aux rayons X) de 1,2 a été subséquemment observée pour la leucémie myeloïde radio-induite chez la souris.

Tableau 5.1

EBR des rayonnements à faibles doses pour l'induction d'anomalies chromosomiques instables dans les lymphocytes humains (10, 100, 101)

Rayonnement	EBR comparée aux rayons X	
	Chromosomes dicentriques	Toute anomalie instable
Électrons de 15 MeV	0,1 - 0,2 (0,2)	0,1 - 0,4
Rayons γ du ^{60}Co	0,3 - 0,4 (0,3-0,5)	0,4
Rayons X de 250 kVp	1,0	1,0
Rayons β du tritium	1,1 - 1,2	---
Neutrons de 14,7 MeV	4,0 (5-8)	4,5
Neutrons de 7,6 MeV	10,0 (13)	9,0
Neutrons de fission de 0,7 - 0,9 MeV	15,0 - 17,0 (17-23)	15,0 - 19,0
Particules α de 6,1 MeV	6,0 (5-8)	3,3

Nota : Les valeurs de l'EBR pour la production des chromosomes dicentriques données entre parenthèses résultent d'une réévaluation récente (102, 103) des données initiales. Les données initiales pour le tritium n'ont pas été réévaluées.

Tableau 5.2

EBR pour l'accélération du développement des tumeurs mammaires chez des rats femelles

Référence	EBR ^3H β/rayons X	EBR ^3H β/rayons γ
(106)	---	1,8
(63)	1,2 (étendue : 0,6 à 1,8)	---

5.4 Modifications génétiques radio-induites

D'autres données sur les valeurs de l'EBR des rayons bêta du tritium, comparés aux rayons gamma, sont résumées dans le tableau 5.3. Certaines données présentées dans ce tableau portent sur la survie cellulaire ou l'induction d'anomalies chromosomiques instables (voir section 4.2), plutôt que sur l'induction de modifications génétiques stables; ces données ont été incluses à des fins de comparaison avec les résultats obtenus sur l'induction d'effets génétiques dans des systèmes biologiques identiques ou semblables.

Les données obtenues avec les souches d'E. Coli K12 illustrent l'importance du type de mutation étudié pour l'évaluation de l'EBR (tableau 5.3). Les valeurs de l'EBR du tritium, comparé aux rayons gamma, s'approchent de 2 pour les mutations reverses touchant le locus His$^-$ ou pour les mutations directes qui résultent d'une inactivation du locus LacI par la production d'un codon de terminaison UAG ou UAA dans l'ADN à ce locus; ces deux types de mutations dépendent de la substitution

d'une base par une autre dans l'ADN. Les substitutions de bases n'expliquent que 10 % seulement des mutations totales induites dans le locus LacI par l'irradiation (75). Pour toutes les mutations qui surviennent dans le locus LacI, y compris les mutations par déphasage du cadre de lecture, délétions, duplications et substitutions de bases, l'EBR des rayons bêta du tritium, comparés aux rayons gamma, se rapproche de 1,0 (tableau 5.3).

Des valeurs de l'EBR du tritium proches de 1,0 ont également été observées dans le cas de l'induction de la conversion de gène dans la levure (108, 109); la plupart des autres valeurs de l'EBR indiquées dans le tableau 5.3 sont sensiblement plus élevées. Les mêmes types de variations dans les valeurs de l'EBR ont été observées dans une étude antérieure des données obtenues avec des neutrons rapides (122), où les différences de qualité entre les rayonnements à TLE élevé et à TLE faible sont beaucoup plus importantes qu'entre les rayons bêta du tritium et les rayons gamma. Les valeurs observées pour l'EBR des neutrons à faible dose et à faible débit de dose ont varié grandement, de 1,3 à 200, selon l'effet biologique étudié (122). Il n'est donc pas surprenant que l'EBR des rayons bêta du tritium dépende elle aussi de l'effet biologique. On reviendra sur cette question dans la section 6.

Dans le cas de la plupart des études énumérées dans le tableau 5.3, on ne possède pas de données permettant d'estimer l'EBR des rayons bêta du tritium comparativement aux rayons X. Des études récentes de la documentation scientifique ont révélé que les rayons X pouvaient être 1 à 10 fois plus efficaces que les rayons gamma pour ce qui est de l'induction de divers effets biologiques. Un facteur de 2 environ a été proposé comme proportion moyenne pour l'efficacité biologique (122, 123). Par conséquent, il est probable que les valeurs de l'EBR du tritium pour la plupart des effets énumérés au tableau 5.3 auraient été plus proches de 1 que de 2, si dans les expériences on avait utilisé des rayons X délivrés à faible débit de dose comme rayonnement de référence.

Une étude récente a révélé une EBR de 3 pour l'induction de mutations dans les cellules lymphoblastiques humaines par les rayons bêta du tritium à un débit de dose de 0,001 à 0,01 mGy min^{-1}, comparativement à des rayons X à un débit de dose de 8 mGy min^{-1} (124). La signification de ces données est encore incertaine.

Tableau 5.3

EBR des rayons bêta du tritium comparés aux rayons gamma à faibles doses ou à faible débit de dose

Système biologique	Effet biologique	EBR β/γ
Spores de B. subtilis polA (107)	Mutations reverses du locus His⁻	1,8
E. Coli K12 (75)	Survie cellulaire	1,9 - 2,1
	Mutations reverses du locus His⁻	1,8 - 1,9
	Mutations directes pour produire des codons de terminaison UAG ou UAA dans le locus LacI	1,4 - 2,1
	Toutes les mutations directes pour inactiver le locus LacI	1,0
Levure (108, 109)	Conversion de gène dans le locus Trp	1,0
Lymphocytes de poisson de vase (110)	Aberrations chromatidiennes	1,9
Cellules en culture L5178Y de souris (111, 115)	Survie cellulaire	2,5 - 3,1
	Micronoyaux	3,4
	Mutations résistantes à la thioguanine	2,0 - 4,8
Cellules en culture C3H 10T1/2 de souris (116)	Transformation oncogène	1,4 - 1,8
Oeufs fécondés de souris in vitro (117-119)	Développement jusqu'au blastocyste	1,8
	Fragments de chromosomes	1,8
Moelle osseuse de souris (120)	Perte de cellules	2,4
	Micronoyaux	2,2 - 2,7
Sperme de souris (121)	Mutations touchant la couleur de la robe	1,0
Spermatogonie de souris (121)	Mutations touchant la couleur de la robe	2,0

6. CONSIDÉRATIONS MICRODOSIMÉTRIQUES

6.1 Transfert linéique d'énergie (TLE)

À l'origine, les valeurs de Q ont été choisies arbitrairement à partir d'un ensemble de valeurs d'EBR pour un rayonnement donné (88, 125). De plus, la valeur de Q a été ajustée empiriquement à une relation fonctionnelle avec le TLE_∞ dans l'eau qui n'avait pas de fondement théorique (88, 125); TLE_∞ représente le transfert linéique d'énergie moyen en keV μm^{-1} (ou eV nm^{-1}) pour un rayonnement donné sur la totalité de la longueur de la trace d'ionisation de la particule ionisante en question. La relation résultante a été établie par la CIPR (13) en 1977, comme étant $Q = 0,8 + k\ LET_\infty$ où $k = 0,16\ \mu m\ keV^{-1}$. Cette relation est encore sanctionnée même si cette dernière recommande également que les valeurs de Q pour les rayons gamma, X et bêta soient considérées comme étant égales à 1,0 pour les besoins pratiques de la radioprotection (13, 89). La relation recommandée entre Q et TLE_∞ est présentée dans la figure 6. (Note : Les recommandations récentes de la CIPR sur la valeur de Q pour les neutrons rapides (126) indiquent que la valeur limitante de 20 devrait être étendue aux neutrons rapides ayant un TLE_∞ d'environ 80 keV μm^{-1}.)

On considère souvent que le TLE_∞ des rayons bêta du tritium est d'environ 6,5 keV μm^{-1}. Le NCRP des États-Unis a suggéré que le TLE moyen sur toute la longueur de la trace d'ionisation du rayon bêta du tritium pouvait varier de 5,5 à 8,25 keV μm^{-1} selon le degré de courbure de la trace (1). La valeur de Q correspondante, selon la relation traditionnelle, devrait alors se situer aux environs de 1,7. Comme on l'a indiqué ci-dessus, cette relation traditionnelle est strictement empirique et n'a aucun fondement théorique (125).

6.2 Énergie linéaire

Il semble souhaitable de remplacer le TLE comme le paramètre physique pertinent par une quantité qui est liée plus directement à l'énergie déposée dans un site biologique de dimensions microscopiques à l'intérieur du noyau cellulaire. À l'heure actuelle, l'attention se tourne vers une quantité microdosimétrique appelée énergie linéaire, y. Les avantages de l'énergie linéaire par rapport au TLE ont été résumés (103) de la manière suivante : a) elle peut être mesurée directement dans des sites d'environ 1 μm de diamètre ou plus; b) il s'agit d'une quantité liée à l'énergie réellement déposée dans un site de dimensions microscopiques; et c) il s'agit d'une quantité stochastique qui, par conséquent, ne comporte pas de valeurs moyennes inhérentes. Le TLE_∞ est une quantité moyenne non stochastique et pourrait ne pas décrire de façon appropriée la répartition de l'énergie des rayons delta et la répartition spatiale de l'énergie déposée dans les tissus (127). Par exemple, au fur et à mesure que le rayon bêta du tritium ralentit, le nombre moyen d'ionisations produites passe d'environ un événement tous les 20 nm à un événement tous les 2 nm ou moins.

L'énergie linéaire (y) est définie comme l'énergie impartie à la matière dans un volume, divisée par la longueur de la corde moyenne dans ce volume. Dans le cas d'une sphère, la longueur de la corde moyenne équivaut aux deux tiers du diamètre de la sphère. Dans le SI, les unités pour l'énergie linéaire sont les J m^{-1}, mais on utilise couramment le keV μm^{-1} ou l'eV nm^{-1} (125). L'énergie linéaire moyenne prise sur la fréquence est désignée $\bar{y}_f$ et l'énergie linéaire moyenne prise sur la dose est désignée $\bar{y}_D$. La relation entre ces deux quantités est illustrée dans la figure 8 pour deux types de rayonnements ionisants différents. La quantité $\bar{y}_f$ est l'équivalent microdosimétrique du TLE et, dans certaines conditions, ces deux valeurs peuvent être identiques (125, 128). Le paramètre $\bar{y}_D$ semble être plus

étroitement lié aux valeurs de Q désignées arbitrairement par les commissions internationales en 1963, du moins dans la partie médiane de l'étendue du TLE, entre 5 et 100 keV μm^{-1} environ (129).

Les études biologiques réalisées au cours des 20 dernières années indiquent que la section efficace pour l'inactivation des cellules de mammifères et des spores bactériennes dépend du carré du TLE (et non de 0,8 + k TLE_∞) pour une gamme étendue de valeurs de TLE (130). Les écarts par rapport à cette relation pour des valeurs de TLE élevées supérieures à 100 keV μm^{-1} sont attribués à des effets de saturation. Pour la plus grande partie de la gamme de TLE, la quantité appropriée pour l'étude de l'inactivation cellulaire devrait par conséquent être $\bar{y}_D$ (130), qui est toujours supérieure à $\bar{y}_F$. Cependant, les valeurs d'EBR observées dans des études biologiques avec des neutrons présentant des énergies différentes (122) n'ont que très peu de rapport avec les valeurs $\bar{y}_D$ correspondantes (128); il faut donc prendre en considération d'autres facteurs.

La figure 8 présente la relation entre $\bar{y}_F$ et $\bar{y}_D$ pour des photons et des neutrons d'énergies différentes pour un volume cible de 1 μm de diamètre (128). Dans ce graphique de la qualité du rayonnement, les rayons bêta du tritium sont localisés près des rayons X de 65 kVp. Ce type d'analyse a amené les chercheurs à penser que l'EBR des rayons bêta du tritium devrait être 1, comparativement aux rayons X de 60-80 kVp, à doses faibles et à faibles débits de dose (1). Les énergies linéaires moyennes pour les rayons X de 250 kVp se rapprochent davantage de celles des rayons bêta du tritium que de celles des rayons gamma du ^{60}Co (figure 9). Les valeurs $\bar{y}_D$ citées (128) sont données dans le tableau 6.1.

Tableau 6.1

Énergies linéaires moyennes prises sur la dose ($\bar{y}_D$) et les rapports pour l'énergie déposée dans des sphères de dimensions microscopiques

Diamètre du site en μm (et référence)	Rayonnement					
	Rayons γ du ^{60}Co	Rayons X de 250 kVp CDA 1,8 mm Cu	Rayons X de 250 kVp CDA 0,44 mm Cu	Rayons X de 200 kVp CDA 5 mm Al+1 mm Cu	Rayons X de 65 kVp CDA 1,9 mm Al	Rayons β du tritium
	$\bar{y}_D$ en keV/μm					
1 (128)	1,59	3,79	4,73	4,20	5,15	5,64
	Rapports de $\bar{y}_D$					
1 (128,131,132)	0,4	1	1,2	1,1	1,4	1,5
3 (131,132)	0,4	1	1,2	---	1,3	1,1
5 (131,132)	0,4	1	1,2	---	1,3	1,0

Nota : CDA = couche de demi-atténuation caractéristique de la source de rayons X en question.

Un groupe de travail conjoint (133) de l'ICRU et de la CIPR a récemment mis au point une relation entre l'énergie linéaire (y) et Q. La relation est la suivante :

$$Q(y) = \frac{a_1}{y} \left[1 - \exp\left(-a_2 y^2 - a_3 y^3\right)\right]$$

où

a_1 = 5510 keV μm^{-1}

a_2 = 5 x 10^{-5} μm^2 keV^{-2}

a_3 = 2 x 10^{-7} μm^3 keV^{-3}

Cette relation est une description stochastique du facteur de qualité et est semblable à celle qui a été proposée par Zaider et Brenner (103). Le groupe de travail a recommandé que la valeur moyenne, prise sur la dose, de cette quantité soit utilisée en radioprotection, c'est-à-dire qu'on utilise le facteur de qualité effectif ($\bar{Q}$), défini par l'équation :

$$\bar{Q} = \int \frac{1}{D} D(y)\, Q(y)\, dy$$

où D(y) est la distribution de la dose absorbée en y.

Le groupe de travail a utilisé cette relation entre y et $\bar{Q}$ pour fonder sa recommandation selon laquelle un facteur de qualité se situant autour de 2 serait acceptable pour le tritium, en prenant 1,0 comme valeur de $\bar{Q}$ pour des photons d'environ 100 keV.

Il faut noter que ces résultats et ces recommandations sont fondés sur des calculs portant sur un volume d'un diamètre de 1 μm, et que les calculs portant sur des dimensions différentes donnent des résultats différents (129, 131, 132). Comme on peut le voir dans le tableau 6.1, les rapports des valeurs calculées de $\bar{y}_D$ pour les rayons X et le tritium, pour des volumes de 3 et 5 μm de diamètre, ne sont pas identiques. Des calculs réalisés pour une gamme plus étendue de diamètres (134) indiquent que le rapport de $\bar{y}_D$ du tritium à celui du ^{60}Co passe d'environ 1 en-dessous d'un diamètre de 0,1 μm à environ 3 à 1 μm, pour ensuite redescendre à 1 à environ 10 μm (figure 9).

On suggère que les valeurs d'EBR fondées sur le rapport de $\bar{y}_D$ des rayons bêta au $\bar{y}_D$ des rayons gamma suivent le tracé indiqué dans la figure 9. Les valeurs prévues d'EBR pour les rayons bêta du tritium, comparativement aux rayons gamma, pourraient ainsi atteindre un maximum d'environ 3 pour des sites cibles d'environ 1 μm de diamètre, puis redescendre vers 1 à la fois pour les sites de diamètre plus grand et les sites de diamètre plus petit. Étant donné que le mécanisme précis intervenant dans l'apparition de la plupart des effets biologiques est inconnu, les dimensions du site cible critique sont, elles aussi, inconnues. Les valeurs proposées varient de quelques nanomètres à quelques micromètres. Par exemple, le diamètre du noyau d'une cellule de mammifère mesure habituellement entre 5 et 10 μm, tandis que les diamètres d'une fibrille de chromatine et d'une molécule d'ADN sont approximativement de 20 et de 2 nm respectivement. Cependant, ces considérations microdosimétriques ne sont pas en désaccord avec les variations de l'EBR du tritium d'un effet biologique à l'autre (tableau 5.3) et laissent entendre, comme on l'a indiqué dans la section 5, que les rayons gamma pourraient être considérablement

moins efficaces que les rayons X ou les rayons bêta du tritium pour ce qui est de l'induction de nombreux effets biologiques par des doses faibles à des débits de dose faibles.

6.3 Discussion

Ces considérations microdosimétriques, notamment celles qui se rapportent à la figure 8, laissent entendre que l'«EBR du tritium dépend en grande partie du choix du rayonnement de référence, et que pour éviter les erreurs d'interprétation et de compréhension, le rayonnement de référence et le débit de dose correspondant doivent être choisis avec soin et faire l'objet d'un consensus. Ceci dit, il n'y a à l'heure actuelle aucun besoin de changer l'EBR des rayons bêta du tritium, mais il est nécessaire de s'entendre sur un rayonnement de référence normalisé» (3). Divers rayonnements de référence variant des rayons gamma aux neutrons rapides, en passant par les rayons bêta du tritium, ont été proposés par divers auteurs à différentes occasions. Toutefois, aucun argument convaincant n'a été avancé pour justifier l'abandon du rayonnement de référence traditionnel de la CIPR, c'est-à-dire les rayons X de 200 kVp, ou un TLE_{∞} de 3,5 keV/μm dans l'eau.

7. CONCLUSIONS

Les doses reçues par la population en général suite à l'exposition au tritium ne représentent habituellement qu'une fraction infime (environ 10^{-4}) de la dose de rayonnement total provenant de toutes les sources. Les sources de tritium peuvent cependant représenter une fraction importante de l'exposition professionnelle totale des travailleurs dans les centrales nucléaires actuelles, ainsi que dans les usines de récupération du tritium et les centrales à fusion nucléaire de l'avenir.

On connait suffisamment bien les métabolismes de l'hydrogène tritié (HT) et de l'eau tritiée (HTO) dans l'organisme pour pouvoir calculer avec une précision raisonnable les doses absorbées à partir de ces sources. D'autres facteurs intervenant dans la conversion des doses absorbées en Gy en équivalent de dose en Sv ont été étudiés. La transmutation du tritium en ^{3}He durant le processus de la décroissance n'a, en pratique, qu'un impact limité du point de vue de la radioprotection. L'efficacité biologique relative (EBR) du rayon bêta émis durant la décroissance du tritium varie légèrement d'un effet biologique à l'autre. En général, les valeurs d'EBR observées se situent fréquemment autour de 2 ou 3 lorsque les rayons bêta du tritium sont comparés aux rayons gamma du ^{60}Co, mais elles sont plus proches de 1 que de 2 lorsque la comparaison se fait avec des rayons X de 200 kVp à faibles doses et à faibles débits de dose. Cette conclusion est appuyée par des considérations microdosimétriques sur la qualité des rayons bêta du tritium, des rayons gamma du ^{60}Co et des rayons X. Étant donné que les rayons X sont traditionnellement reconnus comme le rayonnement de référence par la CIPR, les données sur l'EBR et les données microdosimétriques physiques laissent entendre que le facteur de qualité (Q) des rayons bêta du tritium devrait se rapprocher de 1.

La valeur exacte attachée à Q pour les rayons bêta du tritium n'est pas un problème propre au tritium (56). Au contraire, c'est une difficulté qui s'applique à tous les rayonnements de faible TLE. Pour les besoins de la radioprotection, on recommande que la valeur de Q soit égale à 1 pour les rayons X, les rayons gamma et les électrons en général (13). Toute modification de cette recommandation, par exemple le fait d'attribuer aux rayons gamma du ^{60}Co une valeur de Q égale à 0,4 ou 0,5 de manière à correspondre davantage aux données sur la RBE et aux données dosimétriques, créerait en pratique des complications majeures pour ce qui est de la mesure des doses de rayonnement à des fins de radioprotection.

À l'heure actuelle, les méthodes recommandées au Canada pour l'évaluation des équivalents de dose de rayonnement dans le cas de la décroissance du tritium supposent que Q = 1 et tiennent compte de la conversion du HTO en tritium organique et du HT inhalé en HTO dans l'organisme (12, 17, 23). Pour les besoins de la radioprotection, cette manière de procéder semble raisonnable.

Voici certaines des difficultés mises en évidence par la présente étude : (a) détermination de l'équivalent de dose effectif après exposition de la peau à des surfaces contaminées par du HT; (b) mise au point d'un modèle métabolique approprié pour le calcul des équivalents de dose effectifs après l'ingestion ou inhalation de tritium organique; (c) mise au point d'un modèle métabolique pour le calcul des équivalents de dose effectifs après exposition temporaire d'un nourrisson à diverses sources de tritium, tel le lait tritié; (d) la mise à exécution d'autres études sur l'EBR des rayons bêta du tritium, comparés aux rayons X, à faible dose pour des effets stochastiques comme l'induction du cancer chez les animaux; même si ces études coûtent cher en temps et argent, les données sur cet effet particulier sont nécessaires pour améliorer l'évaluation des risques biologiques découlant de l'exposition à de faibles doses de tritium; (e) la possibilité de mieux comprendre les mécanismes intervenant dans l'induction de divers effets biologiques, de manière que l'on puisse mettre en corrélation les variations des données sur l'EBR avec les données microdosimétriques se rapportant à des caractéristiques physiques de différentes sources de rayonnement ionisants. Cette dernière question concerne aussi bien les rayonnements à TLE élevé que les rayons bêta du tritium et d'autres rayonnements à faible TLE.

MODÈLE GENMOD HT/HTO

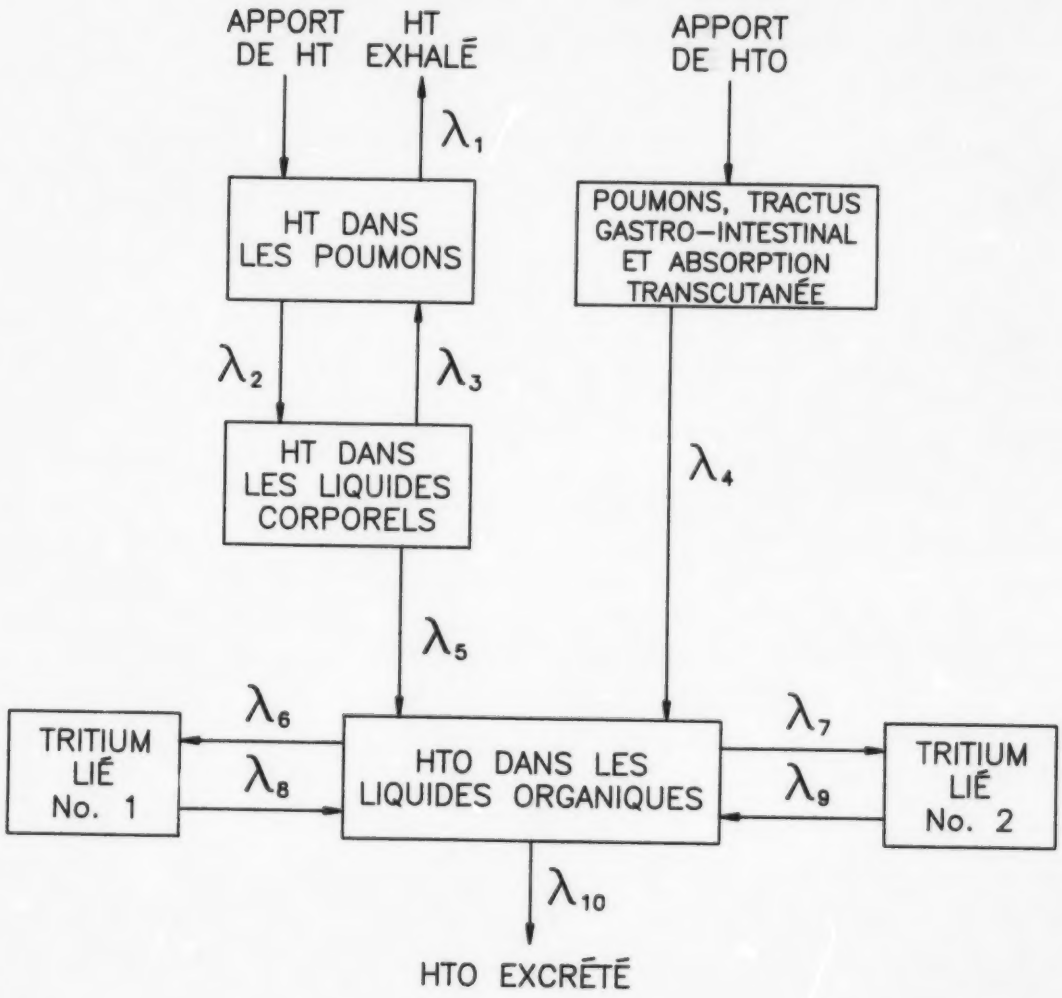

FIGURE 1 : Modèle utilisé pour calculer les doses et l'excrétion par suite de l'exposition au HT et au HTO (17, 21). Les valeurs des constantes de vitesse en jours^{-1} sont :

$\lambda_1 = 7680$; $\lambda_2 = 13{,}0$; $\lambda_3 = 60$; $\lambda_4 = 24{,}0$; $\lambda_5 = 1{,}85$;
$\lambda_6 = 0{,}00011$; $\lambda_7 = 0{,}0011$; $\lambda_8 = 0{,}002$; $\lambda_9 = 0{,}02$; $\lambda_{10} = 0{,}069$.

Le compartiment étiqueté "HTO dans les liquides organiques" contient le tritium dans l'eau et dans les sites où l'hydrogène est échangeable.

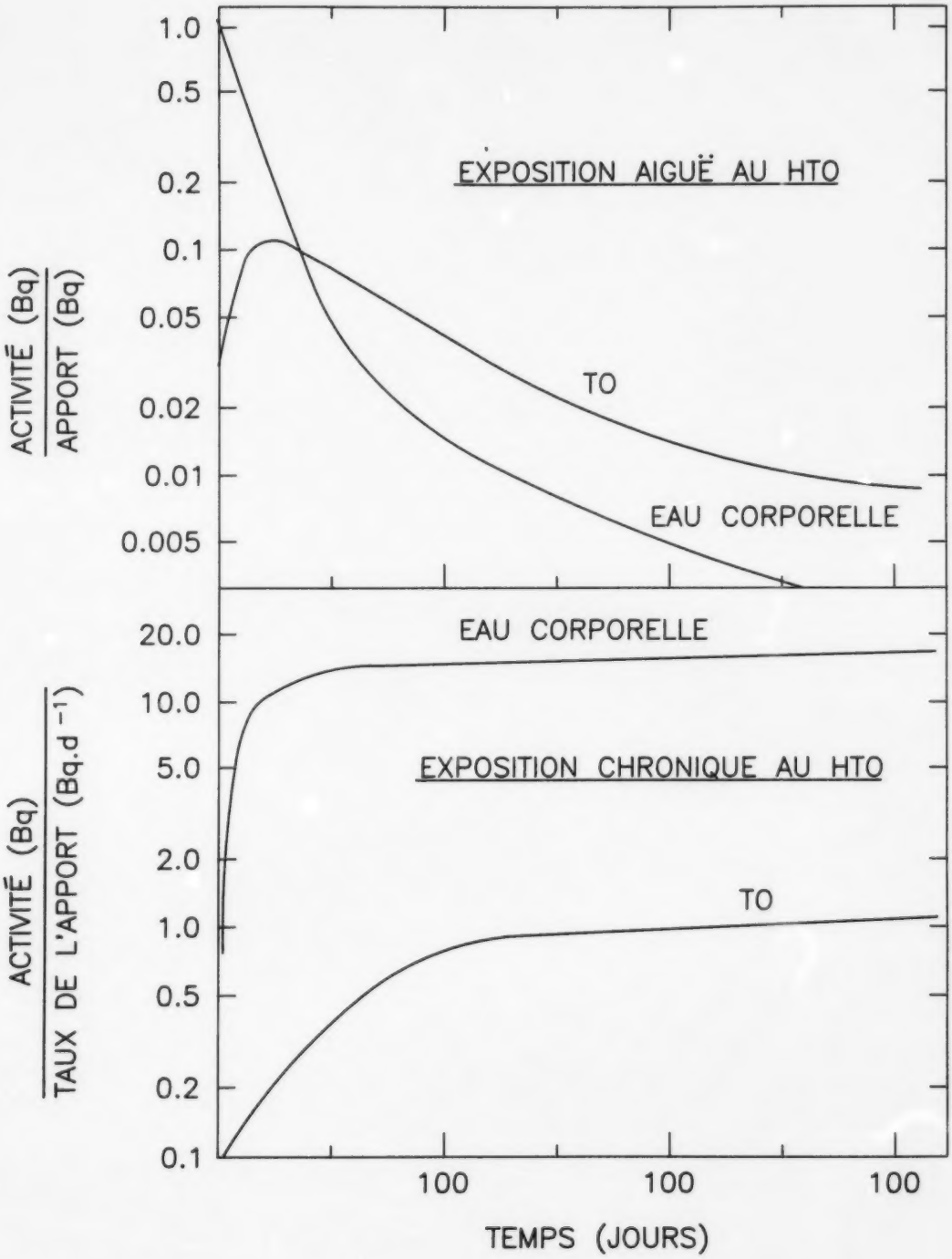

FIGURE 2 : Activité du tritium dans l'eau corporelle et dansle tritium organique chez les humains par suite d'une exposition chronique au HTO et par suite d'une exposition aiguë unique au HTO. Les données ont été calculées à l'aide des constantes de vitesse données dans la figure 1.

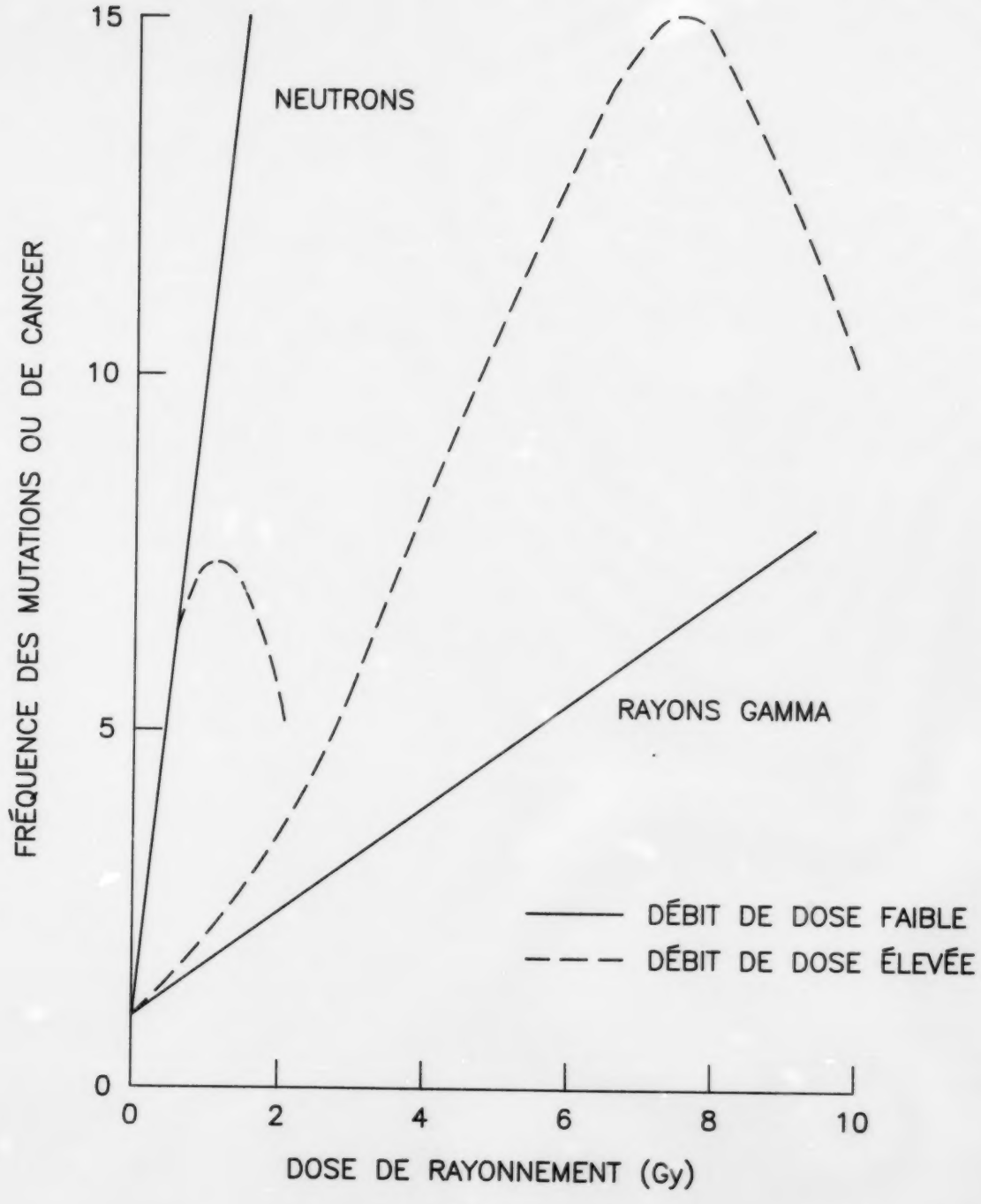

FIGURE 3 : Courbes dose–effet typiques pour les rayonnements à TLE élevé (par exemple, neutrons rapides) et pour des rayonnements à faible TLE (par exemple, rayons gamma) à débit de dose faible (ligne pleine) et à débit de dose élevée (ligne pointilée). Les courbes s'inspirent des taux de mutation observés chez la souris, mais on observe fréquemment des données semblables dans le cas de l'induction du cancer chez les rongeurs (66, 86).

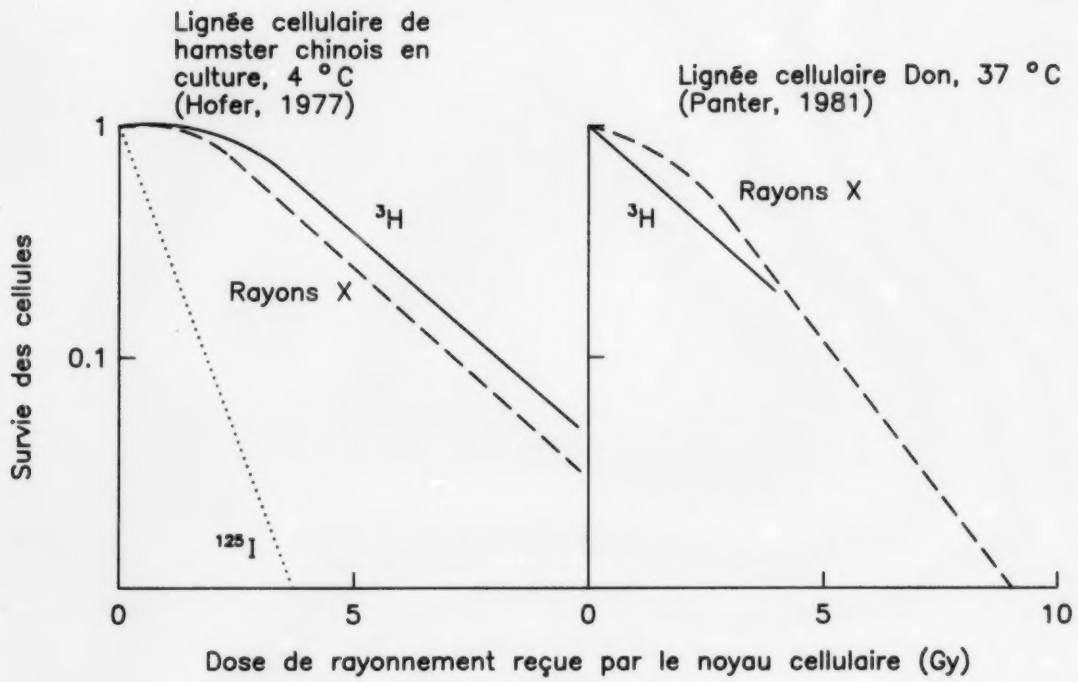

FIGURE 4 : Maintien de la capacité de former les colonies chez des cellules de hamster chinois en culture exposées aux rayons X ou à du tritium lié à l'ADN (98, 99). Les données obtenues avec de l'iode-125 lié à l'ADN (98) sont fournies pour illustrer le type de résultat observé avec un rayonnement à TLE élevé.

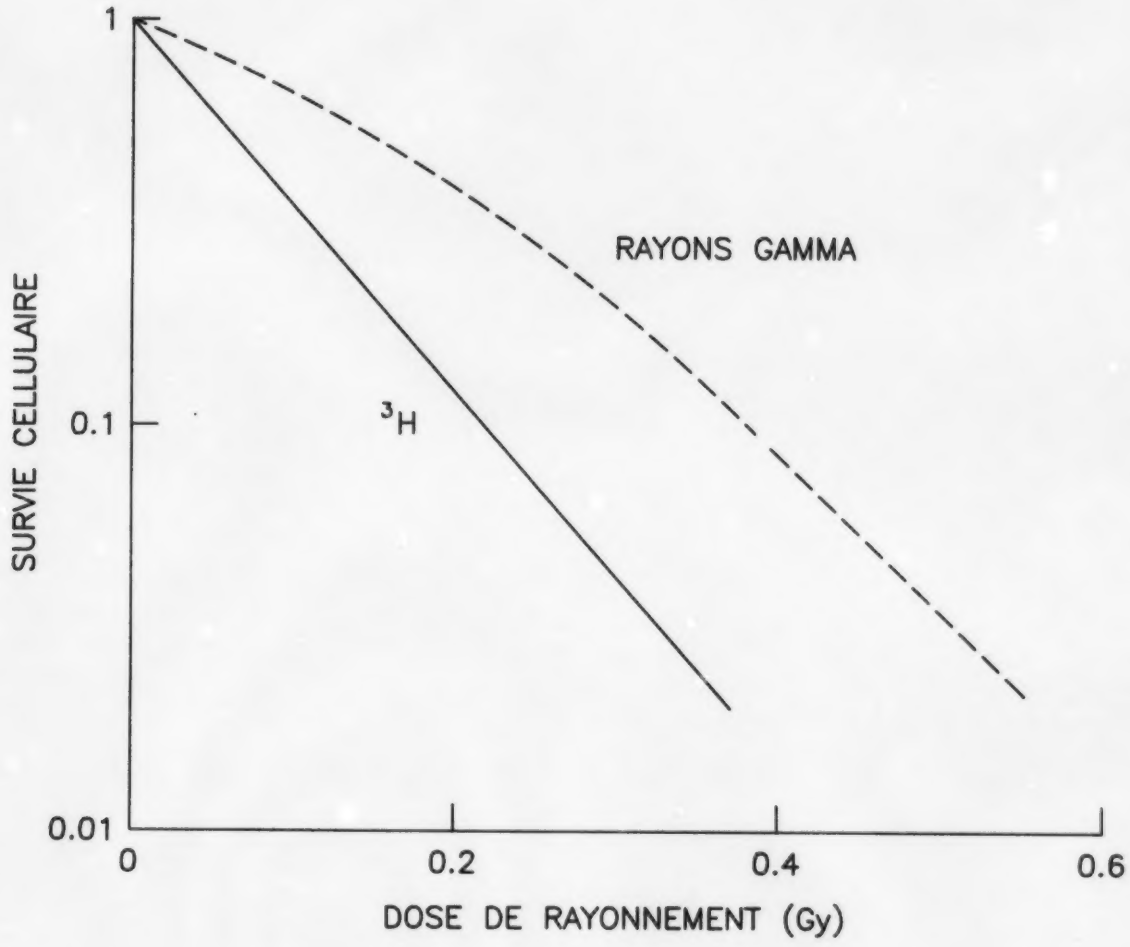

FIGURE 5 : Survie des ovocytes primaires, ne se divisant pas, chez des jeunes souris femelles exposées de manière chronique à des rayons gamma ou à de l'eau tritié au cours des 2 premières semaines de leur vie (94, 96).

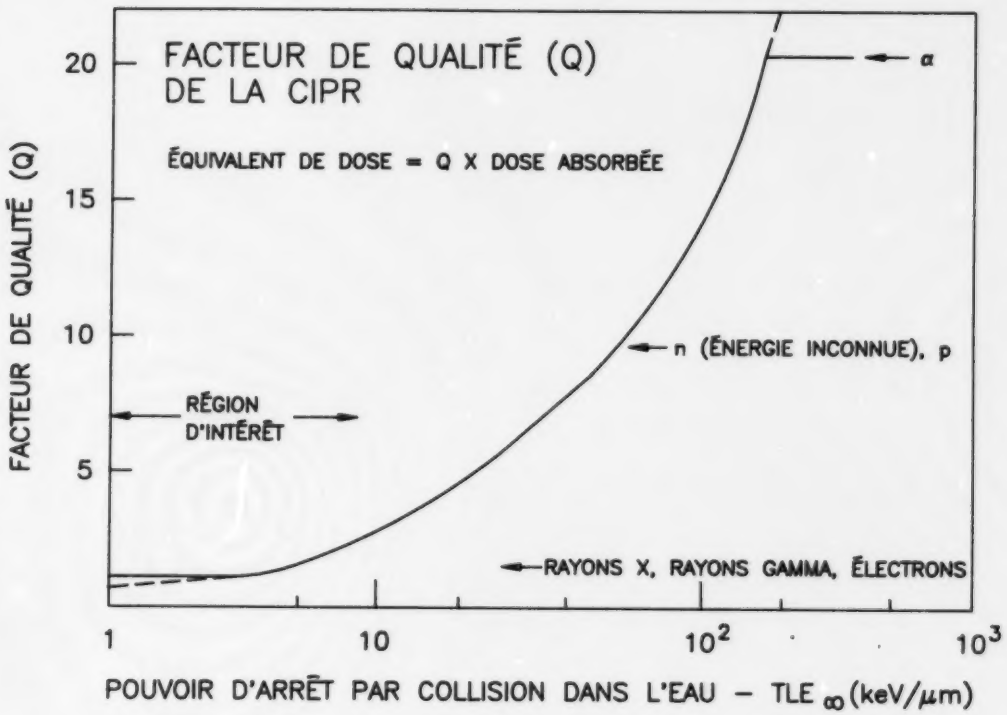

FIGURE 6 : La relation entre Q et TLE$_\infty$ recommandée par la CIPR et l'ICRU (13, 88, 125) est indiquée par une ligne pleine. Les lignes pointillées sont dérivées de la formule empirique $Q = 0,8 + k\ TLE_\infty$. La région d'intérêt pour la présente étude varie des rayons gamma avec un TLE d'environ 0,3 keV μm^{-1} aux rayons X avec un TLE d'environ 10 keV μm^{-1}. Les neutrons rapides de 0,5 MeV ou d'énergie inconnue reçoivent une valeur de Q = 10, tandis que les particules alpha hautement énergétiques reçoivent une valeur de Q = 20.

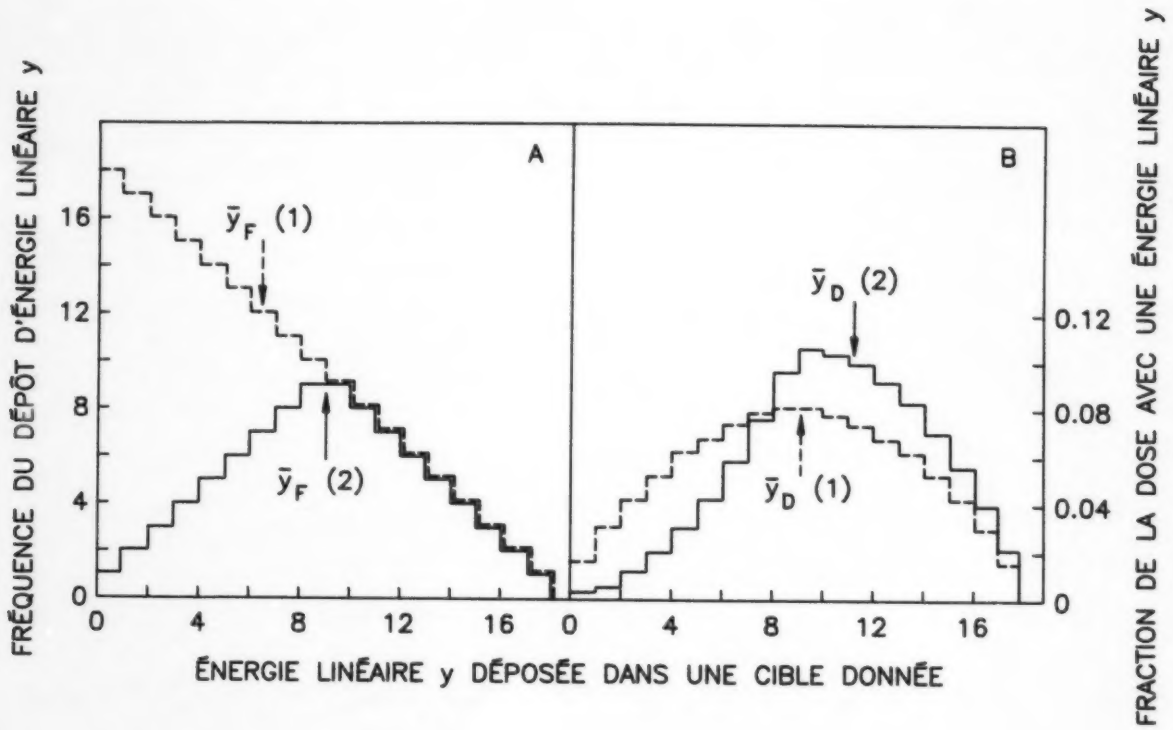

FIGURE 7 : La relation entre l'énergie linéaire moyenne prise sur la fréquence ($\bar{y}_F$) et l'énergie linéaire moyenne prise sur la dose ($\bar{y}_D$) pour deux spectres d'énergie définis arbitrairement est indiquée par des lignes pointillées et pleines. Le graphique A indique la fréquence avec laquelle les diverses énergies linéaires y sont déposées dans un site de dimensions microscopiques dans le tissu durant l'exposition à deux types de rayonnements différents; les valeurs moyennes correspondantes $\bar{y}_F$ sont indiquées dans le graphique. Le graphique B est dérivé du graphique A et indique la fraction de la dose qui est déposée dans un même site de taille microscopique pour chacune de ces énergies linéaires; les valeurs moyennes correspondantes $\bar{y}_D$ sont indiquées dans le graphique.

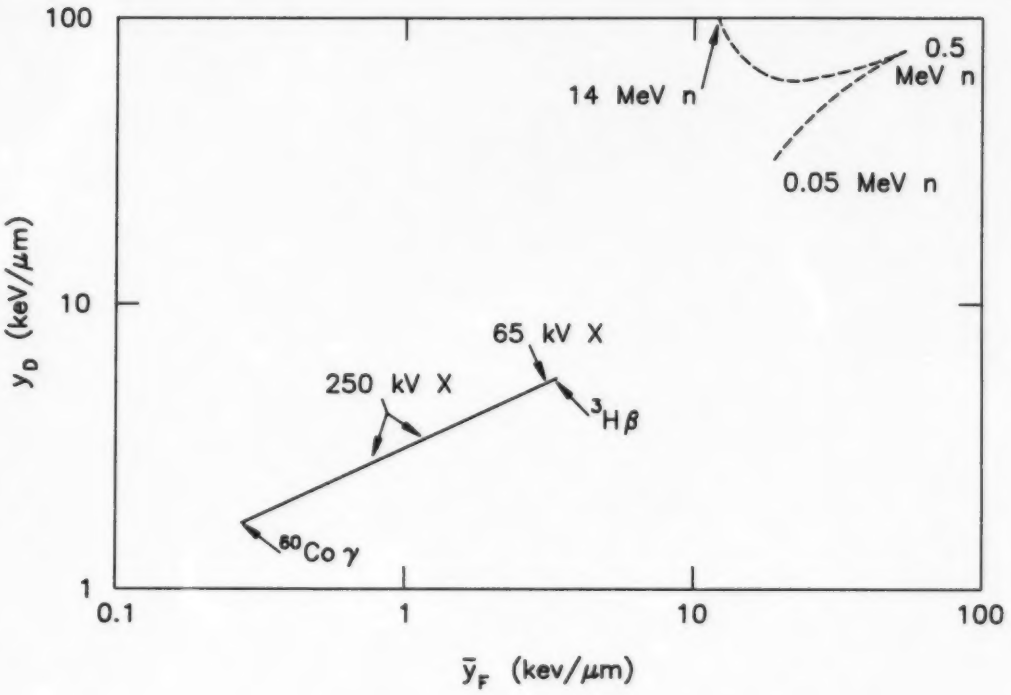

FIGURE 8 : Graphique de l'énergie linéaire moyenne prise sur la fréquence ($\bar{y}_F$) en fonction de l'énergie linéaire moyenne prise sur la dose ($\bar{y}_D$) pour les rayons gamma, les rayons X et les rayons bêta du tritium dans un site sphérique de 1 μm de diamètre. La ligne pointillée représente les mêmes données pour des neutrons rapides de 0,05 à 14 MeV.

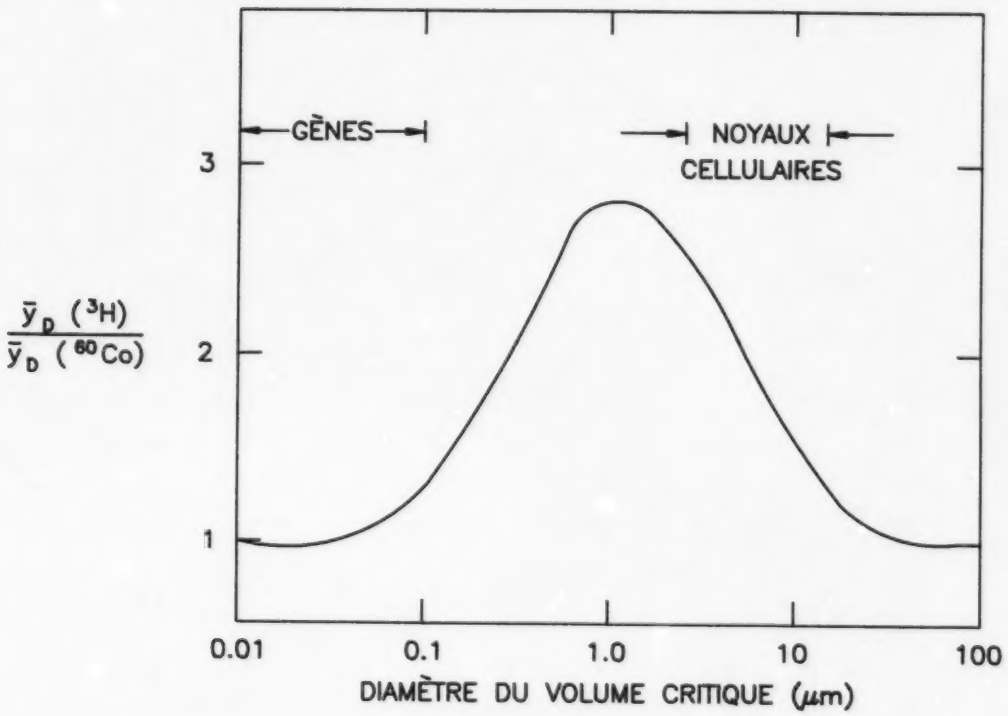

FIGURE 9 : Rapport de $\bar{y}_D$ des rayons bêta du tritium au $\bar{y}_D$ des rayons gamma du ^{60}Co pour des sites de taille microscopique de différents diamètres (134). La taille des gènes individuels se situe probablement autour de 0,01 à 0,1 μm, tandis que celle des noyaux cellulaires se situe habituellement entre 3 et 20 μm.

ANNEXE

Incertitudes reliées à la dosimétrie de l'eau tritiée fondée sur les analyses d'urine

Comme on l'a indiqué dans la section 2, les doses reçues par les travailleurs par suite de l'exposition au HTO sont estimées à partir de la concentration de tritium dans l'urine; pour ce faire, on suppose que le débit de dose moyen auquel est exposé le tissu mou est directement proportionnel à la concentration de tritium dans l'urine. On sait que la concentration de tritium dans l'eau de l'urine est identique à celle que l'on retrouve dans l'eau corporelle. Pour évaluer les doses cumulées, on analyse le tritium dans une série d'échantillons d'urine, ce qui permet d'estimer la concentration de tritium dans l'urine entre les échantillonnages et, par conséquent, la dose accumulée entre les échantillonnages. On trouve dans la figure A-1 une série de cas hypothétiques possibles qui donnent, pour une série d'expositions aiguës au HTO, les doses maximale et minimale qui pourraient s'accumuler dans les périodes de temps entre des échantillons.

On peut voir dans la figure A-1 que les variations possibles de la dose accumulée entre échantillons (la différence entre les lignes pointillées et pleines) augmenteront au fur et à mesure que le temps écoulé entre les échantillonnages augmente et au fur et à mesure que la période biologique diminue. Par conséquent, étant donné que la dose accumulée entre deux échantillonnages d'urine est normalement calculée à partir de la concentration moyenne des deux échantillons (Réf. 135, 136, 137), l'incertitude concernant la dose calculée augmente également avec l'augmentation du temps écoulé entre les échantillonnages, et avec la diminution de la période biologique. Cette relation a été examinée antérieurement (136).

Cependant, nous sommes habituellement intéressés à déterminer la dose, et l'incertitude sur les doses qui survient dans une année, et il est très peu probable que l'exposition corresponde à l'un ou l'autre des deux cas présentés dans la figure A-1. Si l'on suppose que les expositions aiguës uniques peuvent survenir avec la même probabilité en n'importe quel point de l'intervalle de temps entre deux échantillonnages, on peut alors calculer l'incertitude sur la dose annuelle comme une fonction du temps écoulé entre les échantillonnages (135). Cette incertitude peut alors être comparée à certains critères précis définissant une limite supérieure souhaitable d'incertitude pour les programmes de dosimétrie usuels. Dans le cas de la dosimétrie du tritium, on a jugé que la dose annuelle estimée devrait se situer à au moins 50 % de la dose maximale, au seuil de confiance de 95 % (135), c'est-à-dire que :

$$(H_A - H_L) / H_A \leq 0,5$$

où H_A est la limite de confiance supérieure à 95 % pour la dose annuelle maximale, et H_L, la dose annuelle estimée à partir des concentrations moyennes de tritium dans l'urine. Cette inéquation a été évaluée (135) et les résultats sont donnés dans la figure A-2 en fonction du temps écoulé entre les échantillonnages, pour des valeurs de H_A calculées avec une période biologique de 5,4 jours. Cette période est considérée comme la limite inférieure à 95 % de la période biologique du HTO chez un groupe de travailleurs normaux dans des conditions de travail normales (135).

Il est peu probable que les expositions au HTO entre les échantillonnages soient des expositions aiguës uniques; il est plus vraisemblable qu'il s'agisse d'une série de petites expositions, ou d'une exposition continue, survenant durant les périodes de travail. Ainsi, on peut soutenir (135) que la figure A-2 donne une limite supérieure de l'incertitude pour l'établissement de la dose. L'incertitude sur l'établissement de la dose peut être contrôlée de manière suffisante si les échantillons d'urine sont prélevés toutes les deux semaines chez les travailleurs exposés au HTO. Il faut noter qu'un échantillonnage plus fréquent peut être nécessaire à des fins de contrôle de la dose dans les endroits où il y a une probabilité élevée d'expositions au HTO, et qu'un échantillonnage moins fréquent peut être acceptable dans le cas des travailleurs exposés à des concentrations faibles et stables de HTO dans l'air.

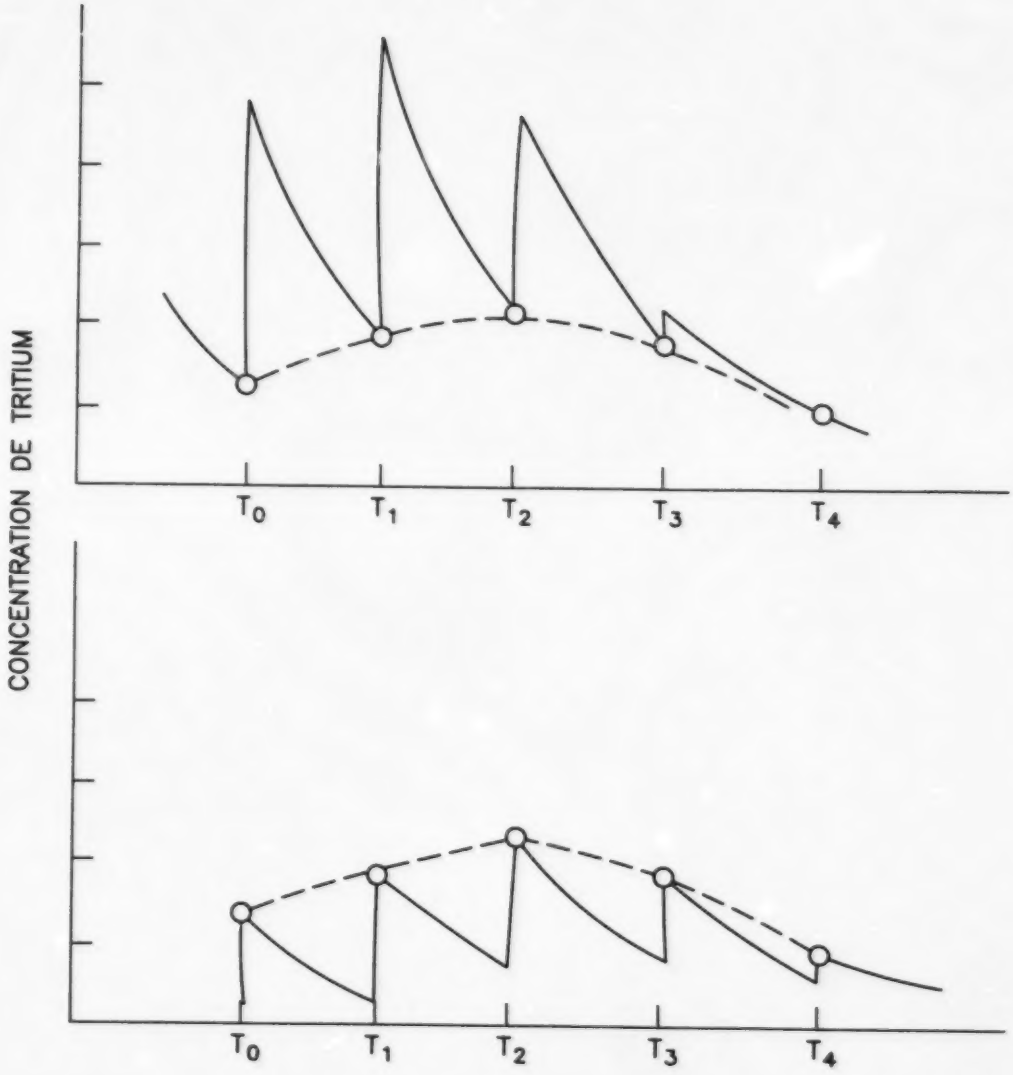

FIGURE A–1 : Doses maximale et minimale qui peuvent être calculées à partir des concentrations mesurées dans l'urine (0). Pour obtenir la dose maximale, on suppose qu'une exposition aiguë unique au HTO survient immédiatement après le prélèvement des échantillons d'urine (courbe pleine dans la figure du haut); pour obtenir la dose minimale, on suppose que l'exposition aiguë unique survient immédiatement avant le prélèvement des échantillons d'urine (courbe pleine, figure du bas). Pour tracer cette figure, on a supposé que la période biologique du tritium sous forme de HTO chez le sujet en cause était de 10 jours, et que les échantillons d'urine étaient prélevés tous les 14 jours (à T_0, T_1, T_2, etc.). Le calcul de la dose recommandée est donné par la ligne pointillée.

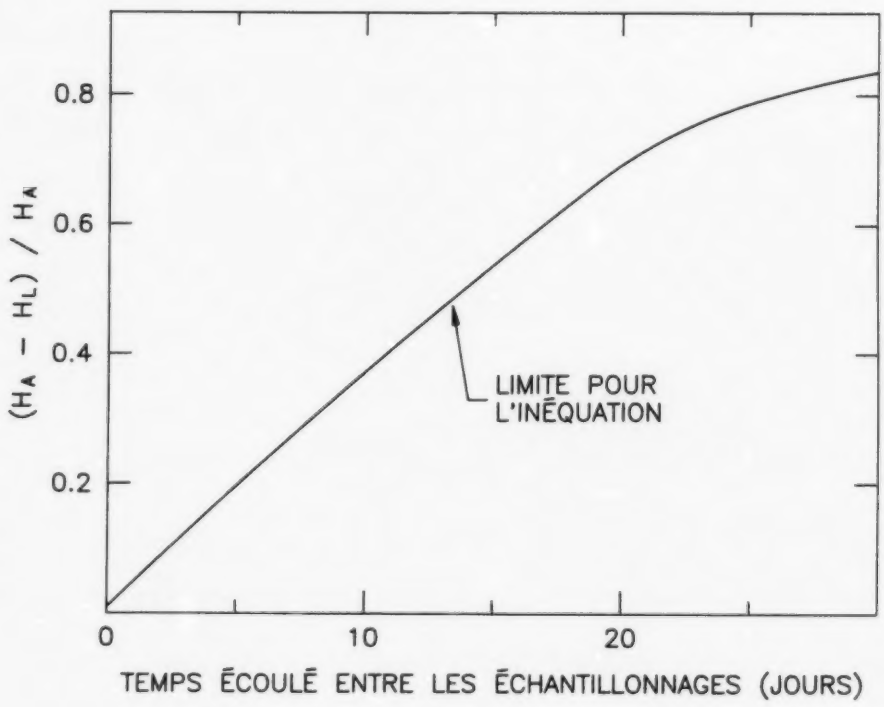

FIGURE A–2 : Graphique du rapport $(H_A - H_L) / H_A$ en fonction du temps écoulé entre les échantillonnages. H_L est la dose calculée en utilisant l'approximation linéaire, et H_A est la dose moyenne reçue par un sujet calculée en supposant qu'une exposition aiguë peut survenir, avec la même probabilité, en tout point de l'intervalle de temps entre les échantillonnages. La durée maximale entre les échantillonnages (14 jours) qui satisfait au critère de précision (inéquation A–1) est indiquée par la flèche.

BIBLIOGRAPHIE

(1) NCRP Report No. 63. Tritium and other radionuclide labelled organic compounds incorporated in genetic material. U.S. National Council on Radiation Protection and Measurements, Washington (1979).

(2) UNSCEAR 1977 Report. Sources and effects of ionizing radiation. United Nations, New York (1977).

UNSCEAR 1982 Report. Ionizing radiation: sources and biological effects. United Nations, New York (1982).

(3) L.E. Feinendegen. Radiation problems in fusion energy production. p.32-47 in Radiation Research, Proc. 6th Intern. Congr. Radiat. Res., Tokyo (1979).

L.E. Feinendegen, E.P. Cronkite and V.P. Bond. Radiation problems in fusion energy production. Radiat. Env. Biophys. 18, 157-183 (1980).

(4) H.T. Peterson and D.A. Baker. Tritium production, releases and population doses at nuclear power reactors. Fusion Technol. 8, 2544-2550 (1985).

(5) Ontario Hydro. Annual environmental summary. Report RMEP-1R-07000-6 (1983).

(6) W.J. Holtslander, T.E. Harrison, V. Goyette and J.M. Miller. Recovery and packaging of tritium from Canadian heavy water reactors. Fusion Technol. 8, 2473-2477 (1985).

(7) S.K. Sood, R.A.P. Sissingh and O.K. Kveton. Removal and immobilization of tritium from Ontario Hydro's nuclear generating stations. Fusion Technol. 8, 2478-2485 (1985).

(8) W. Seelentag. Two cases of tritium fatality. IN Tritium (eds. A.A. Moghissi and M.W. Carter), Messenger Graphics Publishers, Phoenix 267-280 (1973).

(9) D.C. Lloyd, A.A. Edwards, J.S. Prosser et al. Accidental intake of tritiated water: a report of two cases. Radiat. Prot. Dosim. 15, 191-196.

(10) J.S. Prosser, D.C. Lloyd, A.A. Edwards and J.W. Stather. The induction of chromosome aberrations in human lymphocytes by exposure to tritiated water. Radiat. Prot. Dosim. 4, 21-26 (1983).

(11) J.R. Johnson. Estimation, recording and reporting of whole body doses from tritium oxide exposure at CRNL. Atomic Energy of Canada Limited, Report AECL-5507 (1976).

(12) J.R. Johnson. The estimation of effective dose equivalent from tritiated water exposures using tritium concentrations in urine. Radiat. Prot. Dosim. 2, 245-248 (1982).

(13) ICRP Publication 26. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP, vol.1, no.2/3 (1977).

(14) ICRP Publication 2. Report of Committee II on permissible dose for internal radiation. Pergamon Press (1959).

(15) B.F. Peterman, J.R. Johnson and R.G.C. McElroy. HT/HTO conversion in mammals. Fission Technol. 8, 2557-2563 (1985).

(16) ICRP Publication 30. Limits for intakes of radionuclides by workers. Part 1. Annals of the ICRP, vol. 2, no.3/4 (1979).

(17) J.R. Johnson. Internal dosimetry for radiation protection. Chapter 6 in vol. 1 of The Dosimetry of Ionizing Radiation. Academic Press (1985).

(18) B.F. Peterman. Computer modelling of HT gas metabolism in humans. Radiat. Prot. Dosim. 3, 129-133 (1982).

(19) J.D. Eakins, W.P. Hutchinson and A.E. Lally. The radiological hazard from tritium sorbed on metal surfaces. Health Phys. 28, 213-224 (1975).

(20) J.R. Johnson and D.W. Dunford. Dosimetric models of ^3H from skin absorption following contact with T_2-contaminated surfaces. Health Phys. 48, 110-113 (1985).

(21) J.R. Johnson, R.M. Brown and D.K. Myers. An overview of research at CRNL on the environmental aspects, toxicity, metabolism and dosimetry of tritium. Radiat. Prot. Dosim. 16, 17-21 (1986)

(22) R.V. Osborne. Permissible levels of tritium in man and the environment. Radiat. Res. 50, 197-211 (1972).

(23) Report of the Federal/Provincial Working Group on Bioassay and In Vivo Monitoring Criteria. Bioassay Guideline 2. Guidelines for tritium bioassay. Radiation Protection Bureau, Ottawa, 83-EHD-87 (1983).

(24) W. Siri and J. Evers. Tritium exchange in biological systems. p. 71-84 in vol. II of Tritium in the Physical and Biological Sciences, IAEA, Vienna (1962).

(25) D.F. Cahill and C.L. Yuile. Tritium: some effects of continuous exposure in utero on mammalian development. Radiat. Res. 44, 727-737 (1970).

(26) ICRP Publication 23. Report of the task group on reference man. Pergamon Press (1975).

(27) J.E. Cleaver. Thymidine metabolism and cell kinetics. North-Holland Publishing Company, Amsterdam (1967).

(28) L.E. Feinendegen. Tritium-labelled molecules in biology and medicine. Academic Press, New York (1967).

(29) G.G. Steel and L.F. Lamerton. The turnover of tritium from thymidine in tissues of the rat. Exp. Cell. Res. 37, 117-131 (1965).

(30) L.E. Feinendegen, H.J. Heiniger, G. Friedrich and E.P. Cronkite. Differences in reutilization of thymidine in hemopoetic and lymphopoietic tissues of the normal mouse. Cell Tissue Kinet. 6, 573-585 (1973).

(31) D.K. Myers and L.E. Feinendegen. DNA turnover and thymidine re-utilization in mouse tissues. Cell Tissue Kinet. 9, 215-221 (1976).

(32) S.L. Commerford. Tritium metabolism in mammals. p.235-252 in European Seminar on the Risks from Tritium, Mol, Belgium, Nov. 1982. EUR9065EN, Commission of the European Communities (1984).

(33) H. Borsook. Protein turnover and incorporation of labelled amino acids into tissue proteins in vivo and in vitro. Physiol. Rev. 30, 206-219 (1950).

(34) S.L. Commerford, A.L. Carsten and E.P. Cronkite. The distribution of tritium in the glycogen, hemoglobin and chromatin of mice receiving tritium in their drinking water. Radiat. Res. 72, 333-342 (1977).

(35) F.T. Hatch and J.A. Marzrimas. Tritiation of animals from tritiated water. Radiat. Res. 50, 339-357 (1972).

(36) J.W. Laskey, J.L. Parrish and D.F. Cahill. Some effects of lifetime parental exposure to low levels of tritium on the F_2 generation. Radiat. Res. 56, 171-179 (1973).

(37) Z. Pietrzak-Flis, I. Radwan, Z. Major and M. Kowalska. Tritium incorporation in rats chronically exposed to tritiated food or tritiated water for three successive generations. J. Radiat. Res. 22, 434-442 (1982).

(38) R.L. Jungas. Fatty acid synthesis in adipose tissue incubated in tritiated water. Biochemistry 7, 3708-3717 (1968).

(39) S.L. Commerford, A.L. Carsten and E.P. Cronkite. The distribution of tritium among the amino acids of proteins obtained from mice exposed to tritiated water. Radiat. Res. 94, 151-155 (1983).

(40) P.L. Altman and D.S. Dittmer. Biology Data Book, 2nd edition, vol. III. Fed. Amer. Soc. Exptl. Biol., Bethesda, Med (1974).

(41) E.L. Etnier, C.C. Travis and D.M. Hetrick. Metabolism of organically bound tritium in man. Radiat. Res. 100, 487-502 (1984).

(42) C.C. Travis, E.L. Etnier and D.M. Hetrick. Validation of a metabolic model for tritium. Radiat. Res. 100, 503-509 (1984).

(43) C.C. Travis. Metabolism of organically bound tritium. p.50-61 in Proc. 2nd Workshop on Tritium Radiobiology and Health Physics, Chiba. NIRS-M-52 (1985).

(44) C.C. Travis. Tritium hazard via the ingestion pathway. Fusion Technol. 8, 2535-2538 (1985).

(45) P. Belloni, G.F. Clemente, S. Di Pietro and G. Ingrao. Tritium levels in blood and urine samples of the members of the Italian general population and some exposed subjects. Radiat. Prot. Dosim. 4, 109-113 (1983).

(46) P. Belloni, F. Brener, G.F. Clemente, S. Di Pietro and G. Ingrao. Tritium metabolism in the human body. Proc. Seminar on Environmental Transfer to Man of Radionuclides Released from Nuclear Installations, Brussels (1983).

(47) Y. Ujeno, K. Yamamoto, T. Aoki and N. Kurihara. Tritium content in tissue free water of Japanese bodies. Radiat. Prot. Dosim. 16, 181-183 (1986).

(48) NCRP Report No. 62. Tritium in the environment. U.S. National Council on Radiation Protection and Measurements, Washington (1979).

(49) Z. Pietrzak-Flis, I. Radwan and L. Indeka. Tritium in rabbits after ingestion of freeze-dried tritiated food and tritiated water. Radiat. Res. 76, 420-428 (1978).

(50) Z. Major. Incorporation of tritium into organic compounds of brain. Intern. J. Radiat. Biol. 37, 455-458 (1980).

(51) H. Takeda and Y. Kasida. Biological behaviour of tritium after administration of tritiated water in the rat. J. Radiat. Res. 10, 174-185 (1979).

(52) H. Takeda. Tritium metabolism in rat tissues. p.187-204 in Proc. 1st Workshop on Tritium Radiobiology and Health Physics, Chiba. NIRS-M-41 (1982).

(53) R. Kirchmann, P. Charles, R. Van Bruwaene, J. Remy, G. Koch and J. Van Den Hoek. Distribution of tritium in the different organis of calves and pigs after ingestion of various tritiated materials. Curr. Topics Radiat. Res. Quart. 12, 291-312 (1977).

(54) J.R. Martin and J.J. Koranda. Biological half-life studies of tritium in chronically exposed kangaroo rats. Radiat. Res. 50, 426-440 (1972).

(55) L.E. Feinendegen. Biological damage from radioactive nuclei incorporated into DNA of cells: implications for radiation biology and radiation protection. p. 3-37 in Proc. 6th Symp. on Microdosimetry. Commission of the European Communities (1978).

(56) J. Vennart. The quality factor for low-energy beta emitters. Health Phys. 14, 541-548 (1968).

(57) J. Vennart. Radiotoxicology of tritium and ^{14}C compounds. Health Phys. 16, 429-440 (1969).

(58) M. Saito and M.R. Ishida. Tritium metabolism in newborn mice. p.19-34 in Proc. 2nd Workshop on Tritium Radiobiology and Health Physics, Chiba. NIRS-M-52 (1985).

(59) D.N. Slatkin and S.L. Commerford. Statistical dosimetry of radiation to oocytes from DNA-bound tritium. Health Phys. 42, 77-80 (1982).

(60) J.R. Johnson. Regarding "statistical dosimetry of radiation to oocytes from DNA-bound tritium" by Slatkin and Commerford. Health Phys. 46, 957 (1984) and S.L. Commerford and D.N. Slatkin. Reply to J.R. Johnson. Health Phys. 46, 957-958 (1984).

(61) R. Van Bruwaene, G.B. Gerber, R. Kirchmann, J. Maes and E. Fagniart. Incorporation and metabolism of tritium in pregnant mice and their off-spring after feeding organically labelled tritiated milk power during pregnancy. Annales de l'Assoc. Belge de Radioprotection, 7, 353-362 (1982).

(62) M. Rochalska, R. Van Bruwaene, G.B. Gerber and R. Kirchmann. Organic tritium in brain of new-born pigs from mothers who had received tritium water during pregnancy. Annales de l'Assoc. Belge de Radioprotection, 7, 363-373 (1982).

(63) N.J. Gragtmans, D.K. Myers, J.R. Johnson, A.R. Jones and L.D. Johnson. Occurrence of mammary tumours in rats after exposure to tritium beta rays and 200 kVp X-rays. Radiat. Res. 99, 636-650 (1984).

(64) D.K. Myers, M.C. Paterson, P. Unrau and D.P. Morrison. DNA repair systems and dose-effect relationships for late biological effects of radiation. p.530-536 in Proc. 3rd Intern. Symp. Soc. for Radiological Protection, Inverness (1982).

(65) R.A. Weinberg. A molecular basis of cancer. Scient. Amer., 249, No. 5, 126-142 (1983).

(66) UNSCEAR (1986) Report. Genetic and somatic effects of ionizing radiation. United Nations, New York (1986).

(67) A. Halpern and G. Stocklin. Chemical and biological consequences of beta decay. Radiat. Environ. Biophys., 14, 257-274 (1977).

(68) F. Krasin, S. Person, W. Snipes and B. Benson. Local effect for (5-^{3}H) cytosine decays; production of a chemical product with possible mutagenic consequences. J. Mol. Biol. 105, 445-451 (1976).

(69) F. Krasin, S. Person and W. Snipes. DNA strand breaks from tritium decay: a local effect for cytosine-6-^{3}H. Intern. J. Radiat. Biol., 23, 417-420 (1973).

(70) F. Krasin, S. Person, R.D. Ley and F. Hutchinson. DNA crosslinks, single-strand breaks and effects on bacteriophage T-4 survival from tritium decay of (2-^{3}H) adenine, (8-^{3}H) adenine and (8-^{3}H) guanine. J. Mol. Biol., 101, 197-209 (1976).

(71) S. Person. Lethal and mutagenic effects of tritium decay produced by tritiated compounds incorporated into bacteria and bacterophages. p. 29-64 in Biological Effects of Transmutation and Decay of Incorporated Radio-isotopes. Intern. Atomic Energy Agency, Vienna (1968).

(72) R. Bockrath, S. Person and F. Funk. Calculated energy deposits from the decay of tritium and other radioisotopes incorporated into bacteria. Biophys. J., 8, 1027-1036 (1968).

(73) F. Funk and S. Person. Cytosine to thymine transitions from decay of cytosine -5-^{3}H in bacteriophage S13. Science, 166, 1629-1631 (1969).

(74) S. Person, W. Snipes and F. Krasin. Mutation production from tritium decay: a local effect of (^{3}H) 2-adenosine and (^{3}H) 6-thymidine decays. Mutation Res. 34, 327-332 (1976).

(75) T. Ise, T. Kato and B.W. Glickman. Spectra of base substitution mutations induced in *Escherichia coli* by tritiated water and the decay of incorporated tritiated thymidine. Radiat. Res. 97, 200-210 (1984).

(76) W.R. Lee and P.M.S. Skinner. Position-specific effects of tritium decay in mature sperm. Abstract Cf-5, 11th Annual Meeting, Environmental Mutagen Society, Nashville (1980).

(77) W.R. Lee. Mutagenic effect of radionuclides incorporated into DNA of *Drosophila melanogaster*. Progress report 1981-82, DOE/EV/03728-15. U.S. Department of Energy, Washington (1982).

(78) W.R. Lee. Analysis at the molecular level of mutations induced by tritium, X-rays and chemical mutagens. p.81-94 in Proc. 2nd Workshop on Tritium Radiobiology and Health Physics, Chiba (1985).

(79) J.E. Cleaver. Induction of thioguanine and ouabain-resistant mutants and single-strand breaks in the DNA of Chinese hamster ovary cells by ^{3}H-thymidine. Genetics, 87, 129-138 (1977).

(80) H.J. Burki, E. Moustacchi and J.E. Cleaver. Tritiated uracil, tritiated thymidine and bromodeoxyuridine induced mutations in eucaryotic cells. p.255-267 in vol. I of Biological Implications of Radionuclides Released from Nuclear Industries. Intern. Atomic Energy Agency, Vienna (1979).

(81) T. Lindahl. DNA repair enzymes. Ann. Rev. Biochem., 51, 61-86 (1982).

(82) P.M.B. Walker. Genes and non-coding DNA sequences. p.22-45 in Human Genetics: Possibilities and Realities. Ciba Foundation Symposium 66 (1979).

(83) B. Lewin. Gene Expression. Vol. 2, Eucaryotic Chromosomes. John Wiley and Sons (1980).

(84) A.L. Goldberg and R.E. Wittes. Genetic code: Aspects of organization. Science, 153, 420-424 (1966).

(85) L.E. Feinendegen and V.P. Bond. Transmutation versus beta irradiation in the pathological effects of tritium decay. p.221-231 in Tritium (A.A. Moghissi and M.W. Carter, eds.), Messenger Graphics Publishers, Phoenix (1973).

(86) BEIR 1980. The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation. National Academy Press, Washington (1980).

(87) NCRP Report No. 64. Influence of dose and its distribution in time on dose-response relationships for low-LET radiations. National Council on Radiation Protection and Measurements, Washington (1980).

(88) Report of the RBE Committee to the International Commissions on Radiological Protection and on Radiological Units and Measurements. Health Phys. 9, 357-386 (1963).

(89) H.J. Dunster. Progress report from ICRP. Health Phys. 17, 389-396 (1969).

(90) H.A. Johnson. The quality factor for tritium radiation. p.231-239 in Tritium (A.A. Moghissi and M.W. Carter, eds.), Messenger Graphics Publishers, Phoenix (1973).

(91) J.E. Till et al. Tritium - an analysis of key environmental and dosimetric questions. ORNL/TM-6990, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge (1981).

(92) Y. Ueno. Relative biological effectiveness (RBE) of tritium beta rays in relation to dose rate. Health Phys. 45, 789-791 (1983).

(93) Y.I. Moskalev, V.F. Zhuralev, A.G. Istomina et al. Relative biological effectiveness of tritium. p.240-244 in Tritium (A.A. Moghissi and M.W. Carter, eds.), Messenger Graphics Publishers, Phoenix (1973).

(94) R.L. Dobson. Low-level chronic exposure to tritium; an improved basis for hazard evaluation. p.57-63 in vol. II of Biological and Environmental Effects of Low-Level Radiation. Intern. Atomic Energy Agency, Vienna (1976).

(95) R.L. Dobson and T.C. Kwan. The tritium RBE at low-level exposure; variation with dose, dose rate and exposure duration. Current Topics in Radiat. Res. Quart., 12, 44-62 (1977).

(96) R.L. Dobson. The toxicity of tritium. p.203-213 in vol. I of Biological Implications of Radionuclides Released from Nuclear Industries. Intern. Atomic Energy Agency, Vienna (1979).

(97) M.I. Balonov, I.A. Likhtarev and Y.I. Moskalev. The metabolism of H-3 compounds and limits for intakes by workers. Health Phys. 47, 761-773 (1984).

(98) K.G. Hofer and G. Keogh. Biological toxicity of Auger emitters; molecular fragmentation versus electron irradiation. Current Topics in Radiat. Res. Quart., 12, 335-354 (1977).

(99) H.C. Panter. Cell inactivation by tritium decays at 37 and -196°C; some comparisons with X-rays. Radiat. Res. 87, 79-89 (1981).

(100) A.A. Edwards, D.C. Lloyd, R.J. Purrott and J.S. Prosser. The dependence of chromosome aberration yields on dose rate and radiation quality. Section 3.4 in Research and Development Report 1979-1981, National Radiological Protection Board, Chilton, Didcot, U.K. (1982).

(101) D.C. Lloyd, A.A. Edwards, J.S. Prosser, D. Bolton and A.G. Sherwin. Chromosome aberrations induced in human lymphocytes by D-T neutrons. Radiat. Res. 98, 561-573 (1984).

(102) A.A. Edwards, D.C. Lloyd and J.S. Prosser. The induction of chromosome aberrations in human lymphocytes by accelerated charged particles. Radiat. Prot. Dosim. 13, 205-209 (1985).

(103) M. Zaider and D.J. Brenner. On the microdosimetric definition of quality factors. Radiat. Res. 103, 302-316 (1985).

(104) T. Straume and R.L. Dobson. Mouse oocyte killing by neutrons: target considerations. Radiat. Prot. Dosim. 13, 175-176 (1985).

(105) R.L. Dobson, T.C. Kwan and T. Straume. Tritium effects on the mouse ovary: oocyte killing, fertility loss and genetic implications. p.231-232 in Proc. 2nd Workshop on Tritium Radiobiology and Health Physics, Chiba. NIRA-M-52 (1985).

(106) Y.I. Moskalev, V.F. Zhuravlev and I.G. Istomina. Long-term relative biological effectiveness of tritium oxide. Gigiena i Sanitariya, 6, 51-55 (in Russian) (1973).

(107) H. Tanooka and N. Munakata. Mutagenic effect of tritiated water on spores of Bacillus subtilis. Radiat. Res. 73, 581-584 (1978).

(108) D.P. Morrison, R.V. Osborne and P. Unrau. Beta ray induced gene conversion in yeast. Radiat. Res. 87, 50-58 (1981).

(109) J.R. Johnson, P. Unrau and D.P. Morrison. Gene conversion in yeast as a function of LET for low-LET radiation. Health Phys. 49, 366 (1985).

(110) I. Suyama and H. Etoh. Chromosomal effects of tritium on lymphocytes of the teleost, Umbra limi. p.146-156 in Proc. 2nd Workshop on Tritium Radiobiology and Health Physics, Chiba. NIRS-M-52 (1985).

(111) A.M. Ueno, I. Furuno-Fukushi and H. Matsudaira. Induction of cell killing, micronuclei and mutation to 6-thioguanine resistance after exposure to low dose-rate gamma-rays and tritiated water in cultured mammalian cells (L5178Y). Radiat. Res. 91, 447-456 (1982).

(112) N. Nakamura, N. Morikawa, N. Nogawa and S. Okada. Dose rate effects of mutation induction by tritiated water in mouse leukemia cells. p.95-100 in Proc. 2nd Workshop on Tritium Radiobiology and Health Physics, Chiba. NIRS-M-52 (1985).

(113) I. Furuno-Fukushi and H. Matsudaira. Mutation induction by tritiated water and effects of some agents in mouse leukemia cells. p.101-109 in Proc. 2nd Workshop on Tritium Radiobiology and Health Physics, Chiba. NIRS-M-52 (1985).

(114) I. Furuno-Fukushi and H. Matsudaira. Mutation induction by tritiated water and effects of deuterium oxide in cultured mouse leukemia cells. Radiat. Res. 103, 466-470 (1985).

(115) H. Matusdaira, A.M. Ueno, I. Furuno-Fukushi and T. Yamaguchi. Induction of cell killing, mutation and oncogenic transformation following exposure to tritiated water in cultured mammalian cells. Radiat. Prot. Dosim. 16, 145-150 (1986).

(116) T. Yamaguchi, M. Yasukawa, T. Terasima and H. Matsudaira. Malignant cell transformation induced by tritiated water in mouse 10T1/2 cells. p. 136-145 in Proc. 2nd Workshop on Tritium Radiobiology and Health Physics. NIRS-M-52 (1985).

(117) T. Yamada, O. Yukawa, K. Asami and T. Nakazawa. Effect of chronic HTO or ^{60}Co gamma-rays radiation on preimplantation mouse development in vitro. Radiat. Res. 92, 359-369 (1982).

(118) Y. Matsuda, T. Yamada and I. Tobari. Chromosomal effects of tritium in mouse zygotes fertilized in vitro. p.193-206 in Proc. 2nd Workshop on Tritium Radiobiology and Health Physics. NIRS-M-52 (1985).

(119) T. Yamada, Y. Matsuda, H. Ohyama, H. Takiuchi and K. Okuyama. RBE of HTO radiation measured by its effects on cultured mouse embryos at pre-implantation stage. Radiat. Prot. Dosim. 16, 151-154 (1986).

(120) M. Kashima, H. Joshima and K. Fukutsu. Induction of micronuclei and some other abnormalities in mouse bone marrow following tritium exposure. p.246-257 in Proc. 2nd Workshop on Tritium Radiobiology and Health Physics. NIRS-M-52 (1985).

(121) W.L. Russell, R.B. Cumming, E.M. Kelly and E.L. Phipps. Induction of specific-locus mutations in the mouse by tritiated water. p.489-497 in Behaviour of Tritium in the Environment. Intern. Atomic Energy Agency, Vienna (1979).

(122) D.K. Myers and J.R. Johnson. A review of the scientific basis for the quality factor for fast neutrons. A report prepared for the Atomic Energy Control Board of Canada (1986).

(123) W.K. Sinclair. Experimental RBE values of high-LET radiations at low doses and the implications for quality factor assignment. Radiat. Prot. Dosim. 13, 319-326 (1985).

(124) H.L. Liber, V.H. Ozaki and J.B. Little. Toxicity and mutagenicity of low dose rates of ionizing radiation from tritiated water in human lymphoblastoid cells. Mutat. Res. 157, 77-86 (1985).

(125) ICRU Report 36. Microdosimetry. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Md. (1983).

(126) Statement from the 1985 Paris meeting of the ICRP. Annals of the ICRP, vol. 15, no. 3 (1985).

(127) D. Blanc and M. Terrisol. Microdosimetry, a tool for radiation research. Radiat. Prot. Dosim. 13, 387-393 (1985).

(128) J. Booz. Mapping of fast neutron radiation quality. p.499-514 in Proc. 3rd Symp. Neutron Dosimetry in Biology and Medicine. Commission of the European Communities, Luxembourg (1978).

(129) J. Booz and H.G. Paretzke. Microdosimetric considerations for the quality factor of tritium. Radiation Protection. Commission of the European Communities Report. EUR8712EN (1984).

(130) H.H. Rossi. Microdosimetry and radiobiology. Radiat. Prot. Dosim. 13, 259-265 (1985).

(131) W. Ellett and L. Braby. The microdosimetry of 250 kVp and 65 kVp X-rays, ^{60}Co gamma rays and tritium beta particles. Radiat. Res. 51, 229-243 (1972).

(132) V.P. Bond, C.B. Meinhold and H.H. Rossi. Low dose RBE and Q for X-ray compared to gamma ray radiations. Health Phys. 34, 433-438 (1978).

(133) ICRU Report 40. The quality factor in radiation protection. Report of a Joint Task Group of the ICRP and the ICRU to the ICRP and the ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Md. (1986).

(134) J. Booz. pp. 1569-1572 in Round Table Discussion, Radiobiological Models and Microdosimetry. Proc. 7th Symp. Microdosimetry, Oxford, 1980. Commission of the European Communities EUR 7147 DE-EN-FR (1981).

(135) "Bioassay Guideline 2 - Guidelines for Tritium Bioassay", Health and Welfare Canada, 83-EHD-87.

(136) Johnson, J.R. 1976. Estimation, Recording, and Reporting of Whole Body Doses from Tritium Oxide Exposure at CRNL. Atomic Energy of Canada Ltd., report 5507.

(137) Johnson, J.R. 1982. The Estimation of the Effective Dose Equivalent from Tritiated Water Exposures using Tritium Concentrations in Urine. Radiation Protection Dosimetry. Vol. 2, No. 4, pp. 245-247.

REMERCIEMENTS

Le présent rapport a été préparé pour le Sous-comité de l'évaluation des risques du Comité consultatif de la radioprotection (CCRP). Le présent rapport, qui constitue une synthèse de la documentation scientifique sur la toxicité et la dosimétrie du tritium, a pour but d'aider le sous-comité dans ses délibérations sur les dangers radiologiques liés à l'exposition au tritium. Le Sous-comité note qu'il n'y a pas de données épidémiologiques à partir desquelles on puisse faire une évaluation quantitative du risque lié à l'exposition au tritium. Par conséquent, l'évaluation des dangers radiologiques relatifs doit se faire à partir du genre de renseignements contenus dans le présent rapport.

Au moment de la préparation du rapport, la composition du Sous-comité de l'évaluation des risques était la suivante :

Muller, président

T.W. Anderson

G.W. Gibbs

G.B. Hill

A.B. Miller

D.K. Myers

H.B. Newcombe

MEMBRES ACTUELS ET ANCIENS DU SECRÉTARIAT

R.J. Atchison

M.R. Avadhanula (ancien membre)

F.C. Boyd (ancien membre)

W.R. Bush (ancien membre)

J.P. Goyette (Secrétaire scientifique)

E. Daigle (copiste)

P.A. Smith (copiste)

Tous les membres du Comité consultatif de la radioprotection.